

# „Pharmakovigilanz in der Pädiatrie - Optimierungsmöglichkeiten des Spontanmeldesystems bei Kinderarzneimitteln“

Analyse und Empfehlungen für die  
Pharmakovigilanzstrategien in der pädiatrischen  
Arzneimittelversorgung zur Erhöhung der  
Arzneimitteltherapiesicherheit

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

Dorothee-Suzanne Marie Malonga Makosi  
geb. in Heppenheim (Kreis Bergstraße)

Mainz, Mai 2024

Dekan/Dekanin: Prof. Dr. Eva Rentschler

1. Gutacher/Gutacherin: Prof. Dr. Irene Krämer

2. Gutachter/Gutachterin: Prof. Dr. Michael S. Urschitz

Mündliche Prüfung: 08. November 2024

Für 

„Sei frech und wild und wunderbar.“

Astrid Lindgren

## **Disclaimer**

### **Geschlechterneutralität in der Arbeit**

Im Hinblick auf eine sprachliche Klarheit und Lesbarkeit wird in dieser Arbeit bewusst auf eine geschlechtsspezifische Sprache verzichtet. Wo immer im Text männliche Pronomen oder Begriffe verwendet werden, sind damit immer gleichermaßen alle Geschlechter gemeint. Diese Entscheidung spiegelt keine Vorurteile wider und zielt nicht darauf ab, ein Geschlecht zu ignorieren oder auszuschließen. Sie zielt vielmehr darauf ab, das Lesen zu erleichtern und die Einbeziehung aller Leser zu gewährleisten. Jede Form der Diskriminierung oder des Ausschlusses aufgrund des Geschlechts wird ausdrücklich abgelehnt. Alle Aussagen werden als geschlechtsneutral betrachtet und gelten für alle Geschlechter in gleicher Weise.

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Überblick und Geschichte der Pharmakovigilanz.....	2
1.2. Das Spontanmeldesystem in Deutschland.....	4
1.3. Das Problem des Under-Reportings bei Kinderarzneimitteln.....	6
1.4. Ausgangslage für weitere Studien.....	8
2. Fragestellung und Ziele.....	10
3. Material und Methoden.....	12
3.1. Logisches Wirkmodell.....	12
3.2. Systematische Literaturrecherche nach Cochrane.....	14
3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien nach dem SPICO-Schema.....	14
3.2.2. Informationsquellen und Suchstrategie.....	15
3.2.3. Auswahl der Studien.....	15
3.2.4. Datenextraktion.....	16
3.2.5. Merkmale von Studien.....	16
3.2.6. Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias Assessment).....	16
3.3. Transferabilitätsbewertung.....	18
3.4. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting unter Apothekern und Kinderärzten.....	19
3.4.1. Online-Befragung zu Wissen, Einstellung und Erfahrung im Zusammenhang mit dem deutschen UAE-Spontanmeldesystem unter Apothekern und Kinderärzten.....	19
3.4.2. Quantitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: Befragung von Kinder- und Jugendmediziner*innen zu ihrem UAE-Meldeverhalten.....	22
3.4.3. Qualitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: Interviews mit niedergelassenen Kinderärzten.....	24
4. Ergebnisse.....	28
4.1. Logisches Wirkmodell.....	28
4.1.1. Input.....	28
4.1.2. Activities.....	29
4.1.3. Output.....	29
4.1.4. Outcome.....	29
4.1.5. System Impact.....	29
4.1.6. Förderliche und hinderliche Faktoren.....	29
4.2. Interventionen zur Steigerung der UAE-Spontanmelderaten: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Cochrane.....	31
4.2.1. Auswahl und Überblick über die Originalarbeiten.....	31
4.2.2. Überblick und allgemeine Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	33
4.2.3. Studien mit positivem Interventionseffekt.....	34

4.2.4. Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias Assessment) .....	40
4.3. Identifizierung von Best-Practice-Beispielen für Deutschland: Ergebnisse der Transferabilitätsbewertung.....	43
4.3.1. Zusammenfassung der Transferabilitätsbewertung .....	47
4.4. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting bei Kinderarzneimitteln: Ergebnisse der bundesweiten Befragung von Apothekern und Kinderärzten .....	49
4.4.1. Ergebnisse der Online-Umfrage unter Apothekern und Kinder- und Jugendärzten.....	49
4.4.2. Ergebnisse aus der Befragung der KiDSafe-Teilnehmern.....	67
4.4.3. Ergebnisse aus den Interviews mit KiDSafe-Teilnehmern.....	69
4.5. Strukturierte Erstellung von Handlungsempfehlungen für die Praxis.....	72
4.5.1. Handlungsempfehlung I .....	72
4.5.2. Handlungsempfehlung II .....	73
4.5.3. Handlungsempfehlung III .....	73
4.5.4. Handlungsempfehlung IV .....	74
5. Diskussion.....	76
5.1. Diskussion der Ergebnisse .....	76
5.2. Diskussion der Methoden .....	84
5.2.1. Systematisches Review nach Cochrane.....	84
5.2.2. Transferabilitätsbewertung .....	87
5.2.3. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting: Befragung von Apothekern und Kinderärzten .....	87
6. Implikationen für Forschung & Praxis .....	90
7. Zusammenfassung.....	91
7.1. in deutscher Sprache .....	91
7.2. in englischer Sprache.....	94
8. Literaturverzeichnis.....	97
9. Abkürzungsverzeichnis und Glossar .....	101
10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	103
11. Anhang.....	105
Danksagung .....	144

# 1. Einleitung

Die Gesundheit und das Wohlbefinden von Kindern stehen im Mittelpunkt der fortlaufenden Bemühungen von Wissenschaft und klinischer Praxis. Kinder sind nicht einfach als kleine Erwachsene zu verstehen. Vielmehr erfordern ihre speziellen (patho)physiologischen, pharmakokinetischen und psychosozialen Bedürfnisse eine maßgeschneiderte Herangehensweise an eine moderne medizinische Versorgung. In diesem Kontext gewinnt die Pharmakovigilanz bei Kinderarzneimitteln zunehmend an Bedeutung [2, 3]. Pharmakovigilanz ist definiert als die „Gesamtheit aller Maßnahmen zur Entdeckung, Bewertung und Vorbeugung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)“. Der Begriff setzt sich zusammen aus dem griechischen Wort „pharmakon“ (Heilmittel) und dem lateinischen Begriff „vigilantia“ (Wachsamkeit, Fürsorge) [4].

Laut einer Erhebung im Rahmen der KiGGS-Studie (Kinder- und Jugendgesundheitssurvey) zum aktuellen Medikamentengebrauch gaben 51% der 0- bis 17-Jährigen an, in den letzten 7 Tagen mindestens ein Präparat eingenommen zu haben. Die Prävalenz in der Altersgruppe 0 bis 2 Jahre lag sogar bei 75%. Über die Hälfte der Präparate (55%) wurden weniger als eine Woche angewendet. Für 13% aller Arzneimittelaufnahmen hingegen wurde eine Anwendungsdauer von mindestens einem Jahr berichtet [5]. Diese Zahlen unterstreichen die Notwendigkeit einer vertieften Auseinandersetzung mit der Sicherheit von Arzneimitteln, die bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht und Medikamente sind heute um ein Vielfaches sicherer. Dennoch ist zu beachten, dass im Verlauf einer medikamentösen Therapie aufgrund des zum Teil komplexen Medikationsprozesses immer auch Neben- und Wechselwirkungen (unerwünschtes Arzneimittelereignis = UAE) auftreten können.

Bei der Verabreichung von Arzneimitteln an Kinder müssen Behandler zahlreiche Faktoren berücksichtigen. Angefangen bei der korrekten Dosierung über die Wahl einer altersgerechten Arzneiformulierung [6]. Daneben muss stets auf patientenindividuelle Reaktionen auf unterschiedliche Wirkstoffe geachtet werden; validierte Daten über die sichere Arzneimittelanwendung bei Kindern müssen gesammelt und bedarfsorientiert zur Verfügung gestellt werden. Diese Komplexität führt zu einem teils hohen Sicherheitsrisiko für Kinder und Jugendliche, die ein Medikament einnehmen müssen. Insbesondere das Verständnis über (potenzielle) Nebenwirkungen eines Arzneimittels ist für Ärzte und Apotheker unverzichtbar, um eine gut informierte Bewertung des Patienten-individuellen Nutzen-Risiko-Profiles vorzunehmen. In Anbetracht dieser Komplexität ist es von entscheidender Bedeutung die ständige Überwachung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils aller im Markt befindlichen Kinderarzneimittel zu intensivieren und innovative Ideen zu entwickeln, um die Werkzeuge der inter- und nationalen Aufsichtsbehörden effizient zu nutzen.

In dieser Arbeit wird den aktuellen Herausforderungen in der Pharmakovigilanz bei dieser vulnerablen Bevölkerungsgruppe begegnet. In einer Zeit, in der die Medizin ständig voranschreitet, ist es unerlässlich, dass unsere Bemühungen um die Sicherheit von Kinderarzneimitteln im gleichen Maße Schritt halten.

## 1.1. Überblick und Geschichte der Pharmakovigilanz

Anfang der 1960er Jahre, als weltweit etwas mehr als 10.000 Kinder mit massiven Fehlbildungen an Armen und Beinen zur Welt kamen, fiel der Startschuss für den Aufbau eines Pharmakovigilanz-Systems in Deutschland. Ausschlaggebend war hier die Publikation eines australischen Arztes, der im Dezember 1961 in der Zeitschrift „The Lancet“ einen Case Report veröffentlichte. Als weltweit Erster vermutete William McBride einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten kindlicher Fehlbildungen und der Verordnung von Contergan® (Wirkstoff Thalidomid) an schwangere Frauen [7]. Der, bis heute nicht vergessene, Contergan®-Skandal zeigte erstmals auf, wie unvollkommen seiner Zeit die Arzneimittelzulassung und –überwachung war. Contergan® wurde 1956 nach einer eher formlosen Registrierung bei den Behörden als frei verkäufliches Schlaf- und Beruhigungsmittel von der Firma Grünenthal® auf den deutschen Markt gebracht [8]. Heute ist man klüger. Der darin enthaltene höchst teratogene Wirkstoff Thalidomid darf heute nur noch auf besonderen Rezepten (sog. T-Rezepte) unter strenger Indikationsstellung verordnet werden. Um weitere Fälle dieser Art zu verhindern, unterliegen heute ausnahmslos alle Medikamente vor und nach der Marktzulassung der ständigen Überwachung durch die nationalen und internationalen Aufsichtsbehörden, die für Implementierung und Betrieb eines Pharmakovigilanz-Systems verantwortlich sind. So überrascht es, dass im Grunde wegen Kindern die Pharmakovigilanz etabliert wurde, Kinder aber bis heute eher stiefmütterlich betreut sind [3].

Seit 2012 besteht ein EU-weiter Konsens zum Ausbau der Pharmakovigilanz auf internationaler Ebene. Mit der 16. AMG-Novelle (in Kraft getreten am 1. April 2014) wurden die Vorgaben der EU-Richtlinie 2010/84/EU [9] und der EU-Pharmakovigilanz-Verordnung 1235/2010/EU in nationales Recht umgesetzt. Somit hat sich die deutsche Regierung den Ausbau der nationalen Pharmakovigilanz auf die Fahne geschrieben und fordert die Ärzte- und Apothekerschaft, alle Patienten und die pharmazeutischen Hersteller auf, ihrer Meldepflicht über auftretende UAE nachzukommen.

Die Aufgaben bzw. Funktionen der Pharmakovigilanz lauten wie folgt [10]:

1. Erkennung (Signalidentifizierung) und Untersuchung (Kausalitätsbewertung) von unerwünschten Arzneimittelereignissen (UAE)
2. Kontinuierliche Bewertung von Risiko und Nutzen

3. Fortlaufende Bewertung der Wirksamkeit und Überwachung der Auswirkungen von etwaigen Korrektur- bzw. Gegenmaßnahmen
4. Verbreitung von Informationen und Schulungen
5. Aufrechterhalten eines Frühwarnsystems
6. Sicherstellung einer rationalen und sicheren Anwendung von Arzneimitteln

Die nationalen wie auch internationalen Aufsichtsbehörden nutzen dabei zwei verschiedene Formen der Surveillance:

### **1. Passive Surveillance**

Passive Surveillance bedeutet, dass keine aktiven Maßnahmen ergriffen werden, die der Erfassung von UAEs dienen, außer, dass Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten angehalten werden, im Alltag beobachtete Auffälligkeiten selbstständig und freiwillig zu melden. Diese sogenannten **Spontanmeldungen** hängen dabei stark von der Initiative und Motivation der potenziell meldenden Person ab. Diese Form, allgemein als **Spontanmeldesystem** bezeichnet, ist die weltweit am weitesten verbreitete Form der Pharmakovigilanz und kann als grundlegende Basis eines jeden Pharmakovigilanz-Systems verstanden werden. Sie dient insbesondere der Generierung von Signalen, die ggf. zu weiteren Maßnahmen führen (siehe: Aktive Surveillance). Besonders UAEs mit geringer Baseline-Inzidenz und raschem Anstieg können durch ein gut funktionierendes Spontanmeldesystem sicher und schnell erkannt werden [3].

### **2. Aktive Surveillance**

Unter aktiver Surveillance versteht man, dass proaktiv Maßnahmen zur UAE-Detektion ergriffen werden. Dies geschieht meist durch aktive Weiterverfolgung bestimmter unter Verdacht stehender Medikamente. Mögliche UAEs können durch direkte Befragung der Patienten oder mittels Sekundärdaten wie z.B. durch Durchsicht von Patientenakten erkannt werden. Aktive Surveillance baut im Grunde auf jenen Signalen auf, die zuvor durch passive Surveillance generiert wurden.

Anmerkung: Die wesentlichen Aufgaben der Kausalitätsbeurteilung und der Signalidentifizierung sind auf beide Überwachungsmethoden anwendbar.

**Ein gut funktionierendes Spontanmeldesystem ist die Basis eines wirksamen Pharmakovigilanz-Systems.** Ohne die durch die Spontanmeldungen generierten Signale, sind die Werkzeuge der aktiven Surveillance nur bedingt bis kaum effektiv einsetzbar. Die Aufsichtsbehörden müssten versuchen, die berühmte „Nadel im Heuhaufen“ zu finden. Beide Formen, die aktive wie auch die passive, führen zu einer umfangreichen Überwachung aller im Markt eingesetzter Medikamente. Sie bergen Vor- und Nachteile, die in Tabelle 1 aufgelistet sind.

Tabelle 1 Vor- und Nachteile von aktiver und passiver Surveillance nach [11, 12]

	Passive Surveillance	Aktive Surveillance
Vorteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kostengünstig</li> <li>• Große Zahl an verfügbaren UAW-Berichten / Generierung von Signalen</li> <li>• Hohe Diversität der Studienpopulation (z.B. Kinder, komorbide Patienten)</li> <li>• Langzeitdaten</li> <li>• Real-life-Daten</li> <li>• Schnelle Detektion von UAWs mit geringer Baseline-Inzidenz und schnellem Anstieg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bessere Datenqualität</li> <li>• Daten sind aktueller und schneller verfügbar</li> </ul>
Nachteile	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Under-Reporting</li> <li>• Verzerrungen im Reporting, z.B. durch Medienberichte</li> <li>• Unvollständige Daten (z.B. fehlende Expositionsdaten)</li> <li>• Datenqualität schwankend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Kosten</li> <li>• Verbraucht viele Ressourcen</li> <li>• Teilweise große methodische Herausforderung</li> </ul>

## 1.2. Das Spontanmeldesystem in Deutschland

In Deutschland gibt es zwei modi operandi für die Meldung von Nebenwirkungen. Solche die anorganische Arzneimittel betreffen, können von Heilberuflern und Patienten an verschiedene Stellen gemeldet werden: die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AdkÄ), die Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK), das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) oder direkt an den pharmazeutischen Hersteller (PU).

Handelt es sich um Verdachtsfälle, die wiederum in Verbindung mit biologischen Stoffen (z.B. Impfstoffe, Biologicals) auftreten, dann ist das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) für die Erfassung und Bewertung zuständig. Dabei ist die Meldung im Infektionsschutzgesetz (IfSG) geregelt. Ärzte und impfende Heilberufler sind laut §6 und §8 IfSG gesetzlich verpflichtet, jeden Verdacht auf eine Impfkomplication (= eine über die üblicherweise auftretende Impfreaktion (Schmerzen an der Einstichstelle, Müdigkeit, etc.) hinausgehende Komplikation) namentlich an das zuständige Gesundheitsamt zu melden. Das Gesundheitsamt wiederum meldet den Fall nach § 11 IfSG pseudonymisiert an das PEI und die zuständige Landesbehörde.

Seit 2001 fließen alle eingegangenen Verdachtsmeldungen von UAEs, die vor bzw. nach der Zulassung eines Medikaments auftreten, per Gesetz in die europäische EudraVigilance-Datenbank (European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance) der EMA (European Medicines Agency) und in

die Datenbank des WHO (World Health Organisation) Uppsala Monitoring Centers in Schweden ein (siehe Abbildung 1).

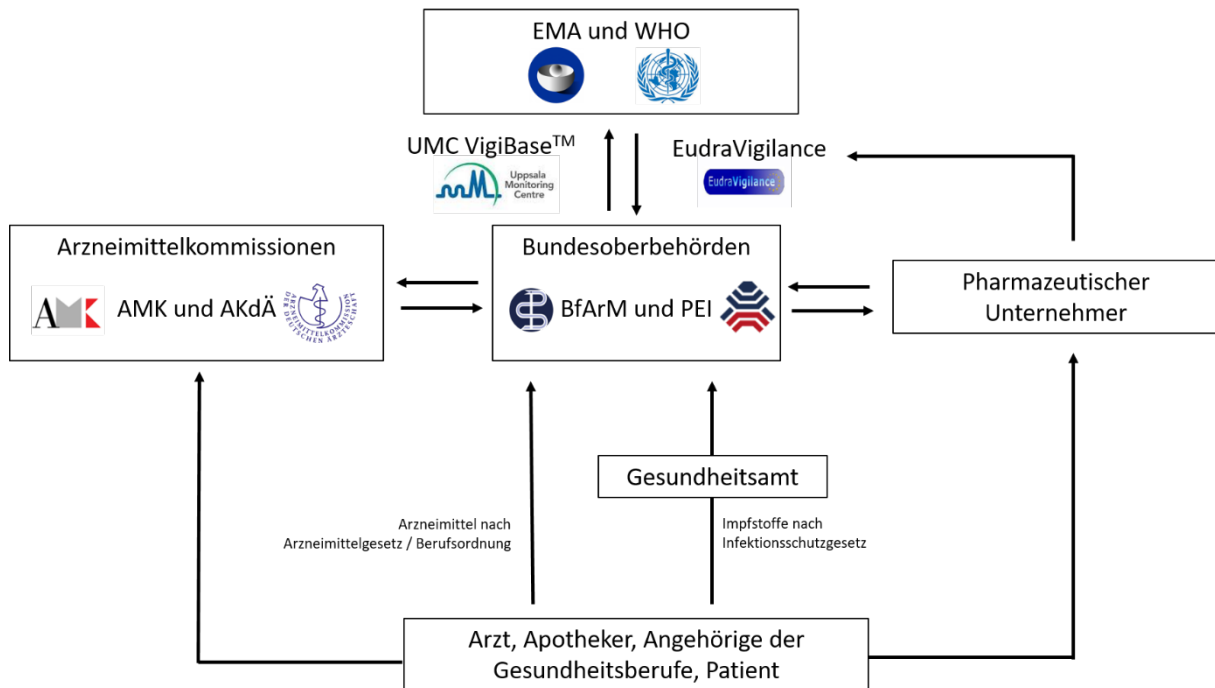


Abbildung 1 Das Spontanmeldesystem in Deutschland inkl. Meldewege, eigene Darstellung nach [13]

Die europaweite Datenbank dient als **zentrales System der EMA zur Überwachung, Verwaltung und Analyse von Verdachtsmeldungen** zu in Europa zugelassenen Arzneimitteln. Insgesamt 30 Länder melden ihre Zahlen an die EudraVigilance-Datenbank: Belgien, Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Island, Italien, Kroatien, Lettland, Lichtenstein, Litauen, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Portugal, Rumänien, Schweden, Slowakei, Slowenien, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn und Zypern.

Die Datenbank umfasst mehrere Module und Komponenten, die entweder für Behörden, Zulassungsinhaber, medizinisches Fachpersonal oder Forschende zur Verfügung gestellt werden. In einem regelmäßigen Rhythmus (zwei- oder vierwöchig) werden die Daten vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (engl. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) ausgewertet und ggf. regulatorische Maßnahmen eingeleitet. Für mehr Transparenz ist der Zugriff auf aufbereitete Daten auch für die breite Öffentlichkeit über die Webseite [www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu) möglich.

**In Deutschland sollen grundsätzlich alle aufgetretenen Nebenwirkungen gemeldet werden. Dabei ist es nicht relevant, ob es sich lediglich um einen Verdacht handelt oder ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Reaktion und Medikament besteht [14].**

### 1.3. Das Problem des Under-Reportings bei Kinderarzneimitteln

Spontanmeldesysteme sind die Grundlage eines guten PV-Systems. Sie sind in der Regel gut durchdacht, haben allerdings eine große Einschränkung: erst durch die aktive Beteiligung von Angehörigen der Gesundheitsberufe (und Patienten) können sie effektiv wirken [13]. In der Literatur wird im Zusammenhang mit UAs immer noch das Problem des Under-Reportings beschrieben. **Unerwünschte Arzneimittelereignisse werden nicht vollumfänglich gemeldet** [3, 15]. Im europäischen Vergleich gibt es teils große Unterschiede zwischen den Meldezahlen der Länder. Zu den UAE-Melderaten bei Kindern gibt es wiederum kaum veröffentlichte aktuelle Zahlen. In einem Artikel von Seyberth et al. (2008) findet sich eine Übersicht europäischer Melderaten von Kindern und Jugendlichen, die auf eine Analyse des Fraunhofer Institute Systems and Innovation Research (FSI) zurückgeht (siehe Abbildung 2) [16-18].

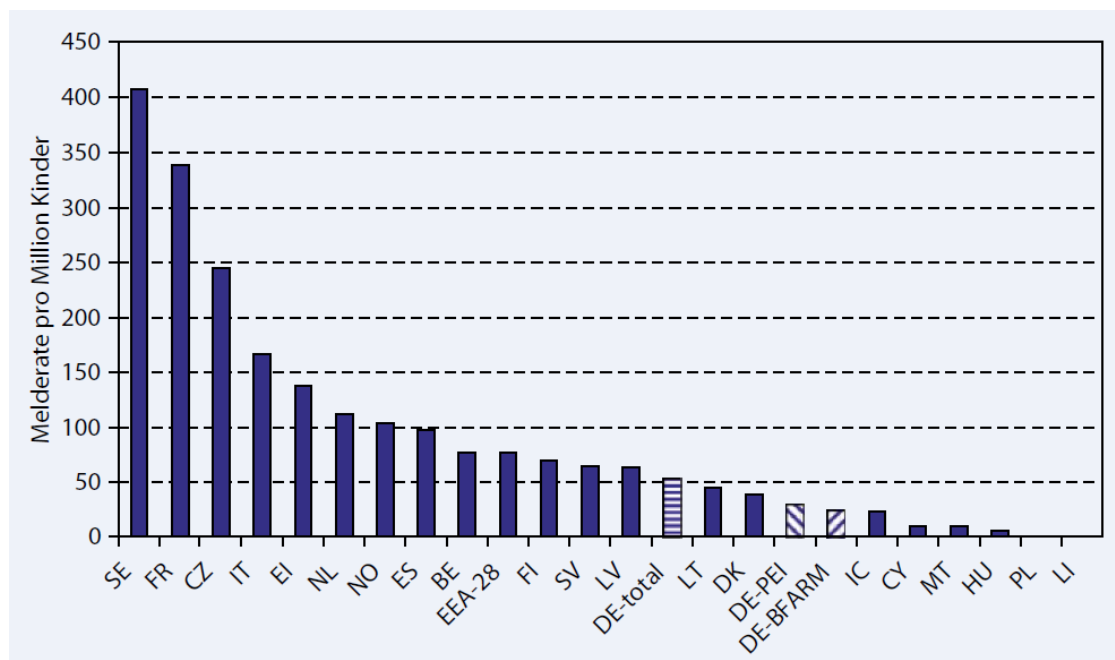


Abbildung 2 UAW-Melderaten von Kindern und Jugendlichen (<19 Jahre) im europäischen Vergleich, 2004, Abbildung aus [16]

(BE=Belgien, CY=Zypern, CZ=Tschechien, DE-BFARM=Deutschland-BFARM, DE-PEI=Deutschland Paul-Ehrlich-Institut, DK=Dänemark, EEA-28=Europäische Wirtschaftszone mit 28 Mitgliedsstaaten, EMEA=Europäische Arzneimittelagentur, ES=Spanien, FI=Finnland, FR=Frankreich, HU=Ungarn, IC=Island, IT=Italien, LI=Lichtenstein, LV=Lettland, MT=Malta, NL=Niederlande, NO=Norwegen, PL=Polen, SE=Schweden, SV=Slowakei)

Laut dem FSI-Bericht aus 2006 liegt Deutschland im europaweiten Vergleich bezogen auf die Meldungen von Kindern und Jugendlichen (<18 Jahre) auf Platz 13 von 21 Ländern. Wie aus Abbildung 2 hervorgeht, gingen im Jahr 2004 aus Deutschland („DE-total“) nur etwas mehr als 50 Meldungen pro Million Kinder ein. Wobei ein nicht unerheblicher Anteil an UAs im Zusammenhang mit Impfungen („DE-PEI“) steht („DE-BfArM“ = Meldungen zu Arzneimitteln). Dem gegenüber steht der Spitzenreiter

Schweden, wo die Zahl etwa ein Achtfaches beträgt und bei etwas mehr als 400 liegt. Unter den Top-Five-Meldeländern finden sich weiter Frankreich, Tschechien, Italien und Irland [18].

**Das vorherrschende Under-Reporting von UAEs bei Kinderarzneimitteln stellt in Deutschland ein bedeutendes Problem in der Pharmakovigilanz dar.** Im Jahre 2007 hatte die AkdÄ zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) als Antwort auf diese Zahlen aus 2006 einen Leitfaden zur Meldung von UAE bei Kindern und Jugendlichen veröffentlicht [19]. Dennoch, trotz der hohen Prävalenz von Medikamentenanwendungen bei Kindern und Jugendlichen [18], geht man davon aus, dass **eine erhebliche Anzahl von UAEs unerkant und unberichtet** bleibt. Zusätzlich zeigt sich im internationalen Vergleich ein deutlicher Unterschied im Meldeverhalten, der Qualität der jeweiligen Meldungen und der Pharmakovigilanzforschung im Allgemeinen [20, 21]. Gerade für Kinder und Jugendliche kann diese Wissenslücke über das Risikoprofil eines Medikaments verheerende Folgen haben. In klinischen Zulassungsstudien lässt sich dieses Risiko im kurzen Studienzeitrahmen nur selten gut und sicher abschätzen. Dies liegt unter anderem daran, dass Kinder und Jugendliche zu den besonders schützenswerten Personengruppen zählen. Sie als Probanden für Arzneimittelstudien zu rekrutieren, ist besonders diffizil und unterliegt besonderen ethischen Richtlinien. So liegen für die Anwendung von Arzneimitteln bei Kindern und Jugendlichen stets weniger Daten zum Nutzen und Risiko vor, als für Erwachsene [19, 22]. Es ist demnach umso wichtiger, so viele Informationen und empirische Daten aus dem klinischen Alltag wie möglich zu sammeln. So können die Wissenslücken in den Risikoprofilen der bei Kindern und Jugendlichen angewendeten Medikamente geschlossen werden. Eine fundierte Datenlage kann hier als die bestmögliche Basis für eine sichere Pharmakotherapie im Kindes- und Jugendalter verstanden werden. Die mangelnde Dokumentation und Unterschätzung von UAE erschwert eine effektive Pharmakovigilanz, verzerrt das Bild der tatsächlichen Sicherheit von Medikamenten und rückt die dringende Notwendigkeit von verbesserten Surveillance-Systemen und Sensibilisierungsmaßnahmen in der Pädiatrie in den Vordergrund.

#### 1.4. Ausgangslage für weitere Studien

In der internationalen Literatur verweist die Forschung immer noch auf Lücken in den Spontanmeldesystemen der Länder [13, 15]. Dies gilt für Länder mit noch eher jungen PV-Systemen gleichermaßen (z.B. Portugal), wie für Länder wie Deutschland, in denen das PV-System vergleichsweise alt ist [20]. Besonders im Bereich der Kinderarzneimittel herrscht immer noch ein großer Mangel an kindgerechten Arzneiformen. Ein Großteil der Medikamente wird weiterhin off-label eingesetzt. Hier ist ein besonderer Fokus auf die systematische Erfassung, Beurteilung und Vermeidung von UAEs essenziell [6, 23, 24].

Trotz diverser Bemühungen der nationalen, wie auch internationalen Arzneimittelaufsichtsbehörden, ist in Deutschland eine Stagnation bei den UAE-Spontanmeldungen zu verzeichnen. Aktuelle Studien zeigen auf, dass bis zu 80% der deutschen Ärzte nur selten oder sogar noch nie ein UAE gemeldet haben [3, 25]. Schätzungen zufolge werden nur etwa 6% aller UAEs tatsächlich gemeldet [15, 26]. Die **Gründe für das Under-Reporting bei Kindern und Jugendlichen sind bisher unzureichend erforscht.** Laut den Zahlen des Fraunhofer-Instituts betrifft das Under-Reporting interessanterweise vornehmlich die Meldung zu unerwünschten Nebenwirkungen, die nach Anwendung eines Arzneimittels, nicht jedoch eines Impfstoffs auftreten [27]. Da Impfungen besonders im Kindesalter häufig stattfinden [28] ist also davon auszugehen, dass unter pädiatrisch tätigen Medizern durchaus ein Bewusstsein für das Melden derartiger Ereignisse zu finden ist; die Meldung bei konventionellen Medikamenten bleiben jedoch aus. Ein ähnliches Phänomen findet sich bei der Apothekerschaft. Laut einer Analyse der Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) werden aus Apotheken dreimal mehr Meldungen zu Qualitätsmängeln an die AMK gesendet als zu Nebenwirkungen [29]. Auch hier ist dem pharmazeutischen Personal die Notwendigkeit zur Meldung von verdächtigen Vorkommnissen bekannt. Die Bemühungen konzentrieren sich jedoch auf andere Bereiche.

Einige Programme und Bestrebungen wurden in den letzten Jahren angestoßen, um Lösungen zu finden, die ein gut funktionierendes, flächendeckendes und sektorenübergreifendes Spontanmeldesystem garantieren. Durchgesetzt hat sich nach aktuellem Kenntnisstand noch keins. In der Literatur werden verschiedene Gründe diskutiert, warum auch heute noch zu wenige Verdachtsmeldungen bei den Behörden eingehen. Die prominentesten sind die von Inman definierten „Sieben Todsünden bei der Meldung von UAWs“ (Seven Deadly Sins in reporting ADRs) [30].

1. Furcht vor Rechtsstreitigkeiten
2. Lethargie oder Gleichgültigkeit, was den Beitrag zum allgemeinen Wissensfortschritt betrifft
3. Ehrgeiz eine persönliche Reihe von Fällen/Kasuistiken zu sammeln und zu veröffentlichen
4. Schuldgefühle, weil man eine unerwünschte Wirkung verursacht hat

5. Selbstzufriedenheit - der Irrglaube, dass nur sichere und ausreichend geprüfte Medikamente zugelassen werden
6. Unwissenheit über die Notwendigkeit einer Meldung
7. Unsicherheit über einen bloßen Verdacht zu berichten

Weitere Gründe für die möglichen Hürden zur spontanen Meldung von Verdachtsfällen werden diskutiert [13, 31, 32]. Welche Gründe für welche der meldenden Gruppen allerdings ausschlaggebend sind, ist bisher unzureichend erforscht. Auch ist nicht klar, welche Hürden in der Pädiatrie für das Under-Reporting verantwortlich sind. Folglich bleiben die Meldungen weiterhin aus.

## 2. Fragestellung und Ziele

Ziel dieser Arbeit war es, innovative Lösungsansätze zu finden, die das Under-Reporting von UAEs bei Kinderarzneimitteln effektiv minimieren können. Die zentrale Fragestellung lautete: Welche Maßnahmen müssten in Zukunft ergriffen werden, um die passive Surveillance im Bereich der Kinderarzneimittel derart zu verbessern, damit es zu einer messbaren Steigerung der UAE-Melderaten kommt?

Die Forschungsfrage lautete:

- I. **Welche verhaltens- oder bildungsbezogenen, finanziellen oder andere Formen von Interventionen sind wirksam, um die Anzahl der spontanen UAE-Meldungen (im Vergleich zur üblichen Meldepraxis) unter Angehörigen der Gesundheitsberufe zu steigern?**

Gibt es Best-Practice-Beispiele, die potenziell auf Deutschland und die untersuchte Berufsgruppe (Apothekerschaft/Ärzeschaft) übertragbar sind?

Die Forschungsfrage lautete:

- II. **Welche Intervention können auf Deutschland übertragen werden?**

Für die Entwicklung passgenauer Maßnahmen bzw. Interventionen, die zu einer nachhaltigen Verbesserung des Meldeverhaltens innerhalb der Apotheker- und Ärzteschaft führen sollen, ist es wichtig, die Gründe für die geringen UAE-Melderaten genauer zu erforschen.

Die Forschungsfragen lauteten:

- III. **Was wissen Apotheker und Kinderärzte über das Thema Pharmakovigilanz bei Kinderarzneimitteln? Wo gibt es evtl. Wissenslücken?**
- IV. **Welchen Stellenwert hat Pharmakovigilanz und im Speziellen die UAE-Spontanmeldung bei Apothekern und Kinderärzten?**
- V. **Welche förderlichen bzw. hinderlichen Faktoren lassen sich in Bezug auf die Steigerung der UAE-Melderaten bei Kinderarzneimitteln ableiten?**
- VI. **Was wünschen sich Apotheker und Kinderärzte in Bezug auf zukünftige Pharmakovigilanzaktivitäten?**

Im letzten Schritt galt es konkrete Lösungsansätze bzw. Handlungsempfehlungen für die Praxis abzuleiten, die zu einer nachhaltigen Verbesserung der UAE-Melderaten unter Apothekern und Ärzten führen können. Dabei sollten die Perspektiven und Erfahrungen derjenigen, die unmittelbar für Meldung von UAE verantwortlich sind, Berücksichtigung finden. Ebenso sollten die entwickelten

Handlungsempfehlungen an das deutsche Pharmakovigilanz-System anpassbar sein, damit sie als mittel- bis langfristige Lösungsansätze in Deutschland umgesetzt werden können.

**VII. Welche Maßnahmen sollten ergriffen werden, um das Meldeverhalten von Apothekern und Kinderärzten langfristig zu verbessern?**

### 3. Material und Methoden

Die Arbeit gliedert sich in drei Teile. Für die Beantwortung der Forschungsfragen I. und II. wurde im Zuge einer **systematischen Literaturrecherche** europaweit nach Interventionsstudien gesucht, die zum Ziel hatten, die Melderate (und/oder das Meldeverhalten) von Angehörigen der Gesundheitsberufe zu verbessern. Um zunächst die Wirkungslogik der zu untersuchenden Interventionen zu verstehen, wurde zu Beginn ein **logisches Wirkmodell** entwickelt. In einer an die Literatursuche anschließenden **Transferabilitätsbewertung** wurden mögliche Best-Practice-Beispiele für Deutschland identifiziert.

Aufbauend darauf, wurde zur Beantwortung von Forschungsfragen III., IV., V. und VI. im zweiten Teil durch die Kombination einer **Online-Umfrage und Daten aus dem KiDSafe-Projekt** (anonyme Online-Umfrage, papiergestützter Fragebogen und leitfadengestützte Telefoninterviews) unter deutschen Apothekern und Kinderärzten, deren Wissen, Praxis und Einstellung zur Pharmakovigilanz in der Pädiatrie untersucht. Dabei wurden nach förderlichen und hinderlichen Faktoren, die das (persönliche) Meldeverhalten beeinflussen gesucht.

Im dritten und abschließenden Teil der Arbeit wurden zur Beantwortung der Forschungsfrage VII. basierend auf den Erkenntnissen der vorherigen Teile, konkrete Lösungen und **Handlungsempfehlungen für die Praxis** entwickelt, die die Effektivität des deutschen Spontanmeldesystem unter Apothekern und (Kinder)ärzten im Hinblick auf Kinderarzneimittel steigern können.

Die verwendeten Methoden und Materialien werden im Folgenden einzeln erläutert.

#### 3.1. Logisches Wirkmodell

Für ein tiefergehendes Verständnis der Wirkungslogik der Interventionen, die zu einem Anstieg der Melderaten führen sollen, besser verstehen zu können, wurde ein logisches Wirkmodell nach dem Modell von Kellog [33] entwickelt. Es besteht aus fünf Säulen, die in einer Kausalbeziehung („wenn“ – „dann“) zueinanderstehen. Die untersuchten Interventionen wirken in etablierten Settings, wie zum Beispiel Arztpraxen, Krankenhäusern oder Apotheken. Sie richten sich an HCPs unterschiedlicher Professionen und heterogenem Erfahrungshintergrund. Um den gegebenen Anforderungen gerecht zu werden, kann es sich in einigen Fällen um sogenannte komplexe Interventionen (siehe Glossar) handeln. Zusätzlich wurden förderliche und hinderliche Faktoren, die zwischen der geplanten Maßnahme und dem zu erwartenden Ergebnis stehen, in das Modell aufgenommen. Setting-spezifische Faktoren üben teils großen Einfluss auf die Zielerreichung von komplexen Interventionen aus. Abbildung 3 zeigt den Aufbau der fünf Säulen eines logischen Wirkmodells nach Kellog [33].

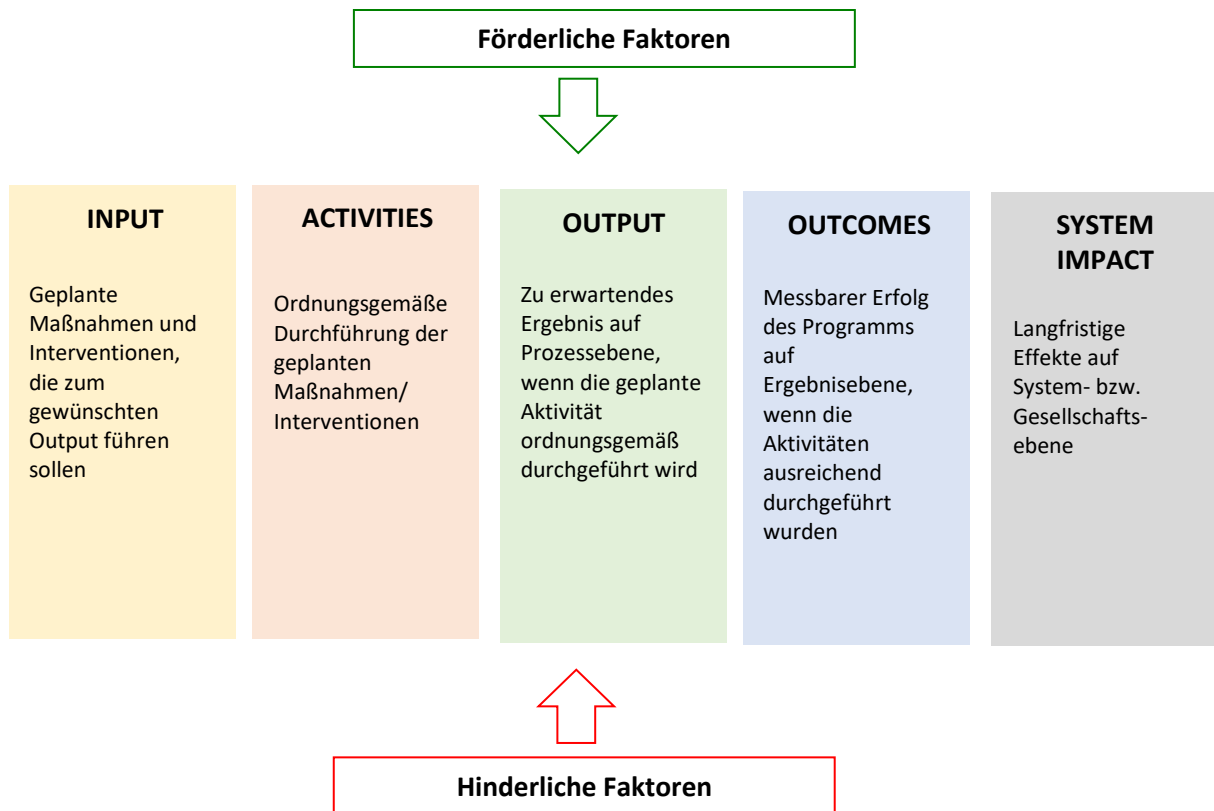


Abbildung 3 Die fünf Säulen eines logischen Wirkmodells nach Kellog [33]

Anhand von theoretischen Vorüberlegungen wurden in einem ersten Schritt wichtige Elemente formuliert, die dann jeweils einer Säule zugeordnet wurden. Anschließend wurden die Kausalbeziehungen zwischen den einzelnen Säulen überprüft und konsentiert. Das logische Wirkmodell wird im Ergebnisteil ausführlich grafisch dargestellt.

## 3.2. Systematische Literaturrecherche nach Cochrane

Die systematische Literaturrecherche wurde nach den Cochrane-Richtlinien für Systematische Reviews [34] durchgeführt und wird nach den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis [1]) berichtet.

Anmerkung: Im Zuge des 4-Augen-Prinzips erfolgten die Arbeiten mit Unterstützung durch eine Masterstudentin (JP) des Master of Epidemiology-Studiengangs der Universitätsmedizin Mainz. Es wird an der jeweiligen Stelle berichtet, welche Arbeiten von welcher Reviewerin (DMM oder JP) bzw. welche Arbeitsschritte gemeinsam durchgeführt wurden.

### 3.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien nach dem SPICO-Schema

Zunächst wurden alle Arten von Interventionsstudien aus EudraVigilance-Meldestaaten (n=30) einbezogen, die Effekte und Wirksamkeit einer Intervention auf das UAE-Meldeverhalten von Angehörigen der Gesundheitsberufe im ambulanten und/oder stationären Setting untersuchten (**Setting**). Die Zielgruppe umfasste Ärzte, Apotheker, (Krankenpfleger) sowie die den Berufsgruppen zugehörigen Studierenden bzw. Auszubildende, wenn sie ihren zu erlernenden Beruf praktisch ausübten (z.B. in Form von Praktika) (**Population**). Es wurden all Interventionen eingeschlossen, die darauf abzielten, die Anzahl oder Rate der UAE-Spontanmeldungen zu steigern, unabhängig von der Art der Intervention. Dies schloss bildungsbezogene Maßnahmen, wie Workshops oder Seminare ebenso ein, wie z.B. finanzielle Anreize oder neu eingeführte Gesetzesänderungen (**Intervention**). Zum Vergleich dienten entweder Kontrollgruppen oder Kontrollphasen, wie sie z.B. bei einarmigen Vorher-Nachher-Studien zu finden sind (**Control**). Als primärer Endpunkt zählte die Steigerung der UAE-Spontanmelderate, berichtet als Melderate oder Veränderungen in der Melderate (**Outcome**). Es wurden auch Studien einbezogen, die Daten berichteten, die die Berechnung der Melderate von UAE-Spontanmeldungen ermöglichen. In diesen Fällen wurden die Melderaten nachträglich anhand der publizierten Daten ermittelt.

Es wurde keine weitere Einschränkung hinsichtlich des Studiendesigns vorgenommen. So zählten randomisierte kontrollierte Studien (randomised controlled Trials, RCTs) (ebenso auch Cluster-RCTs) sowie nicht-randomisierte Interventionsstudien zu den Treffern. Einzig systematische Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen. Es wurde kein Ausschluss aufgrund der Sprache vorgenommen. Die Sprachkenntnisse der Reviewerinnen erlaubten das Lesen von Studien in englischer, französischer und deutscher Sprache. Publikationen in anderen Sprachen, wie z.B. Spanisch, wurden via deepL.com (<https://www.deepl.com/translator>) übersetzt. Studien aus Nicht-

EudraVigilance-Meldestaaten wurden ausgeschlossen. Es wurde nach Publikationen mit Veröffentlichungszeitraum von 2010 bis 2020 gesucht.

### 3.2.2. Informationsquellen und Suchstrategie

Die elektronische Literatursuche erfolgte in folgenden Datenbanken: MEDLINE via PubMed (DMM), Cinhal (JP), EMBASE (JP), Web of Science (DMM) und Cochrane Trials Register (JP). Die Suchbegriffe und korrespondierenden Suchtermini oder MeSH-Terms wurden jeweils an die Suchstrategien der Datenbanken angepasst bzw. übersetzt.

Beispielhaft wird hier die Suche in PubMed dargestellt. Die Suchstrategien für die anderen Datenbanken finden sich im Anhang 1.

```
((((((((((pharmacovigilance[MeSH Terms]) OR pharmacovigilance*) OR pharmaco surveillance) OR pharmacosurveillance) OR postmarketing surveillance) OR adverse drug reaction reporting systems[MeSH Terms])) AND (((((((((((drug related side effects and adverse reactions[MeSH Terms])) OR adverse drug event*) OR side effect*) OR drug reaction) OR ADR) OR ADE) OR medication error[MeSH Terms])) AND (((((((((((pharmacists[MeSH Terms]) OR pharmacist*) OR physicians[MeSH Terms]) OR physician*) OR doctor) OR nurses[MeSH Terms]) OR nurse*) OR health personnel[MeSH Terms]) OR healthcare provider)) AND (((((((methods[MeSH Terms]) OR intervention*) OR reporting rate) OR monitor*) OR surveillance*))
```

Limitationen/Filter: Sprachen (alle), Suchzeitraum: 2010 bis 2020, Publikationstyp: Primärliteratur, peer-reviewte Artikel. Poster oder Kongressbeiträge wurden ausgeschlossen.

### 3.2.3. Auswahl der Studien

Die Treffer wurden in EndNote (Version X9.3.3.) importiert und einer Dublettenprüfung nach der Bramer-Methode [35] unterzogen. Die dublettenbereinigten Treffer wurden im Anschluss in Covidence ([www.covidence.org](http://www.covidence.org), Veritas Health Innovation Ltd, Australia) importiert, wo die Ergebnisse aller Datenbanken zusammengeführt und durch Covidence automatisch einer erneuten Dublettenprüfung unterzogen wurden. (Anmerkung: eine vorherige Selektion/Reduktion der Treffer in EndNote X9.3.3. musste erfolgen, da für Covidence lediglich ein beschränkter (kostenfreier) Zugang mit max. 500 importierbaren Referenzen zur Verfügung stand). Zwei Reviewerinnen (DMM und JP) screeneten jeweils unabhängig voneinander die Titel und Abstracts aller Treffer. Konnte die Beurteilung nicht allein aufgrund des Titels und des Abstracts erfolgen, wurden die Volltexte eingeholt. Eine Reviewerin (DMM) recherchierte die Volltexte aller potenziell infrage kommenden Studien. Konnten die Volltexte nicht über die Universitätsbibliothek der Universitätsmedizin Mainz eingeholt werden, wurde versucht, über Kontakt mit den Autoren eine Kopie der Arbeit zu erhalten. Das Fulltext-Screening der

eligible Studien wurde von beiden Reviewerinnen ebenfalls im 4-Augen-Prinzip vorgenommen. Beide entschieden im Anschluss im Konsensverfahren über die Eignung der Studien anhand der Einschlusskriterien. Bei Unstimmigkeiten oder Unsicherheiten wurde ein dritter Gutachter hinzugezogen.

#### 3.2.4. Datenextraktion

Die Datenextraktion erfolgte mithilfe der Covidence-Software. Ein Data Extraction Template (siehe Anhang 2), basierend auf dem Cochrane Public Health Group Data Extraction Template [36] wurde erstellt. Das Data Extraction Template wurde anhand von zwei zufällig ausgewählten Arbeiten pilotiert und anschließend entsprechend dem Vorhaben minimal angepasst. Beide Reviewerinnen (DMM und JP) extrahierten die Daten unabhängig voneinander und konsentierten die Datenextraktion anschließend. Unstimmigkeiten oder Unklarheiten wurden im Dialog der beiden Reviewerinnen ausgeräumt.

#### 3.2.5. Merkmale von Studien

Es wurden, sofern von den Autoren angegeben, folgende Daten extrahiert:

- (1) Allgemeines: Titel, Erstautor, Publikationsjahr, Land in dem die Studie durchgeführt wurde, Publikationstyp, Ziel der Studie, Studiendesign, Start- und Enddatum der Studie
- (2) Charakteristika der Studienteilnehmer: Ein- und Ausschlusskriterien, Formen der Rekrutierung, Teilnehmeranzahl (inkl. Zahl der fehlenden Teilnehmer), Beschreibung der Kontrollgruppe
- (3) Beschreibung der Intervention: Art der Intervention, Start- und Enddatum der Intervention, Follow-up
- (4) Beschreibung des Outcomes: Arten der Endpunktmessung, Messzeitpunkte, Ergebnisse, Analyseeinheit, statistische Methoden, statistische Signifikanz, Power, Beschreibung und Art des Settings
- (5) Sonstiges/Notizen.

#### 3.2.6. Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias Assessment)

Um die interne Validität der infrage kommenden Studien zu überprüfen, bewerteten beide Reviewerinnen unabhängig voneinander jede eingeschlossene Arbeit. Das Verzerrungsrisiko wurde, analog der Cochrane-Empfehlungen Domänen-basiert evaluiert. Für die (cluster)-randomisierten Studien kam die aktuelle Version des Risk of Bias Tools 2.0 für cluster-randomisierte trials (**RoB 2.0 CRT**) [37] zum Einsatz. Nach diesem Instrument wurden die folgenden fünf Domänen für (cluster)-randomisierte Studien bewertet:

Bias...

1. Aufgrund des Randomisierungsprozesses (arising from randomization process)
2. Aufgrund des Zeitpunkts der Rekrutierung in CRTs (arising from the timing of identification or recruitment of participants in CRT)
3. Aufgrund von Abweichungen von der geplanten Intervention (to deviations from intended interventions)
4. Wegen fehlender Daten (to missing outcome data)
5. Bei der Messung der Ergebnisse (in measurement of the outcome)
6. Bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse (in selection of the reported result)

Für die nicht-randomisierten Studien wurde **ROBINS-I** (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) [38-40] verwendet. Hier wurden die eingeschlossenen Studien anhand der folgenden sieben Domänen bewertet:

Bias...

1. Aufgrund von Confounding (due to confounding)
2. bei der Auswahl der Studienteilnehmer (in selection of participants into the study)
3. bei der Klassifizierung der Intervention (in classification of interventions)
4. aufgrund von Abweichungen von der geplanten Intervention (due to deviations from intended interventions)
5. aufgrund fehlender Daten (due to missing data)
6. bei der Messung der Ergebnisse (in measurement of outcomes) und
7. bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse (in selection of the reported results).

Die Studien wurden kategorisiert als Studien mit geringem (low), moderatem (moderate) oder hohem (high) Risiko einer Verzerrung. Unstimmigkeiten oder Unsicherheiten wurden im Konsens und bei Bedarf durch Abstimmung mit einem Dritten diskutiert.

### 3.3. Transferabilitätsbewertung

Um die Ergebnisse aus den Studien, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden, auf das deutsche Pharmakovigilanzsystem zu transferieren, wurde eine Transferabilitätsbewertung durchgeführt. Dafür wurde nach eingehender Literaturrecherche das Context and Implementation of Complex Interventions (CICI)-Framework nach Pfadenhauer et al. 2018 [41] ausgewählt und an die Fragestellung angepasst.

Das CICI-Framework betrachtet drei Dimensionen einer Intervention, die alle miteinander interagieren: Kontext, Implementierung und Setting (siehe Tabelle 2). Die Intervention sowie die Art und Weise, wie sie im Setting und Kontext umgesetzt wird, kann dabei auf Mikro-, Meso- und/oder Makroebene erfolgen.

Für die hier vorgestellte Arbeit wurden die Domänen der drei Dimensionen hinsichtlich ihrer augenscheinlichen Relevanz für die Übertragbarkeit angepasst. Nachdem es anhand einer zufällig ausgewählten Originalarbeit getestet wurde, wurden noch kleine Anpassungen bei den Domänen Kontext und Implementierung vorgenommen. Das angepasste Framework wurde dann anschließend auf alle eingeschlossenen Originalarbeiten angewendet.

*Tabelle 2 Überblick über das CICI-Framework angepasst nach Pfadenhauer et al. 2018 [41]*

Dimensionen	Domänen
<b>I. Kontext</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• länderspezifische Besonderheiten (wie z.B. Apothekendichte, Ärztedichte)</li><li>• Aufbau des PV-System (zentrale oder regionale Organisation)</li><li>• Rechtliches (z.B. Wie sind die rechtlichen Rahmenbedingungen zur UAW-Meldung?)</li></ul>
<b>II. Implementierung</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Implementierungstheorie</li><li>• Implementierungsprozess</li><li>• Implementierungsstrategie</li><li>• Implementierungsakteure</li><li>• Outcome (Ergebnis der Implementierung)</li></ul>
<b>III. Setting</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Setting, in dem die Intervention tatsächlich stattfindet (ambulanter oder stationärer Sektor)</li></ul>

Das Ergebnis der Transferabilitätsbewertung wird tabellarisch dargestellt. Es werden die Kernpunkte in einer Übersichtstabelle dargestellt. Zusätzlich werden die ermittelten Daten und Ergebnisse zu einer abschließenden Bewertung zusammen gefasst.

### 3.4. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting unter Apothekern und Kinderärzten

Für die Untersuchung relevanter Aspekte und Gründe für Barrieren im deutschen UAE-Spontanmeldesystem unter dem Aspekt der Kinderarzneimittel, wurden drei verschiedene Schritte durchgeführt:

Schritt 1: Eine bundesweite anonymen Online-Umfrage unter Apothekern sowie Kinderärzten

Schritt 2: Quantitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: ein standardisierter Papier-Fragebogen unter KiDSafe-Ärzten

Schritt 3: Qualitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: leitfadengestützte Interviews mit KiDSafe-Ärzten

#### 3.4.1. Online-Befragung zu Wissen, Einstellung und Erfahrung im Zusammenhang mit dem deutschen UAE-Spontanmeldesystem unter Apothekern und Kinderärzten

##### *3.4.1.1. Erstellung des Fragebogens und Entwicklung der Online-Befragung*

Die Online-Umfrage wurde nach dem KAP-Schema (engl. Knowledge, Attitude, Practice) erstellt. In drei Rubriken wurden Wissen (**Knowledge**), Einstellung (**Attitude**) und Praxis/Erfahrung (**Practice**) unter den Teilnehmenden abgefragt. Die Auswahl der Fragen erfolgte nach vorhergehender Literaturrecherche auf PubMed. Dabei wurde nach bereits veröffentlichten KAP-Fragebögen zum Thema Pharmakovigilanz für Apotheker und/oder Ärzte bzw. Angehörige der Gesundheitsberufe gesucht. Nach der Sichtung aller infrage kommenden Treffer wurden jene Fragen in die nähere Auswahl gezogen, die auf Deutschland transferierbar sind. Fragen aus englischen Publikationen wurden auf Deutsch übersetzt. Zusätzlich wurden neue Fragen basierend auf den Ergebnissen der systematischen Literaturrecherche entwickelt. Aus dem so entstandenen Fragenpool wurde dann zunächst ein Papierfragebogen für den Pretest entwickelt.

In der Umfrage wurde zu Beginn als zwingende Angabe nach der Berufsgruppe der Teilnehmenden gefragt. Studierende der Pharmazie oder Medizin wurden von der Befragung ausgeschlossen, da sich die Untersuchung allein an Heilberufler richtete, die bereits Praxiserfahrung haben.

Die erste Domäne **Knowledge** fragte in sieben bzw. neun geschlossenen Fragen (zwei Fragen sind Fragen, die je nach vorangegangener Antwort zusätzlich beantwortet werden konnten) Basiswissen zu allgemeinen Themen der Pharmakovigilanz ab („Was ist Pharmakovigilanz?“, „Wozu dient die Meldung von UAW-Verdachtsfällen?“, etc.)

Im zweiten Block **Attitude** ging es um die persönliche Einstellung der Befragten. Hier wurde in drei geschlossenen Fragen die Meinung zu spezifischen Aussagen abgefragt (Fünf-Punkt-Likert-Skala mit Antwortmöglichkeiten von „Stimme gar nicht zu“ über „neutral“ bis hin zu „Stimme voll und ganz zu“). Zusätzlich konnten in drei offenen Fragen weitere Gedanken und Meinungen über ein freies Textfeld angegeben werden.

Die dritte Rubrik behandelte die **Praxiserfahrung** der Befragten. In sieben bzw. neun Fragen (zwei Fragen sind Fragen, die je nach vorangegangener Antwort zusätzlich beantwortet werden konnten) wird der alltägliche Umgang mit UAWs in der Praxis abgefragt („Haben Sie schon einmal eine Nebenwirkung gemeldet?“, „Wenn ja, wie oft und an wen haben Sie gemeldet?“, „Warum haben Sie bisher noch nichts gemeldet?“). Eine Frage war auch hier eine offene Frage, die Platz für bisher nicht genanntes zuließ. Eine Frage der Rubrik Practice fragte nach einer Einschätzung, welche Maßnahmen zukünftig das Spontanmeldesystem stärken könnten.

Die Umfrage schloss mit soziodemografischen Angaben (Altersgruppe, Geschlecht, derzeitige Tätigkeitsstätte, Zusatzbezeichnungen (Fachapotheker, Facharzttitle), Bundesland) ab. Eine Papierversion der Online-Umfrage findet sich im Anhang 3.

Die geschätzte Bearbeitungsdauer lag bei 20 Minuten.

#### *3.4.1.2. Pretest*

Der Fragebogen wurde basierend auf dem zuvor zusammengestellten Fragenpool zunächst auf Papier entwickelt. In einem ersten Pretest (n=4) mit vier Wissenschaftlern des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) wurden Verständlichkeit und Auswahl geeigneter Frage- und Antwortkategorien getestet. Nach kleinen Anpassungen bei der Formulierung wurde der Fragebogen in einem zweiten Pretest (n=13) mit Frau Professorin Dr. I. Krämer und zwölf Apothekern der Klinikapotheke der Unimedizin Mainz getestet. Dabei wurde die Auswahl der Fragen, die Dramaturgie (chronologische Anordnung), die Dauer zur Beantwortung aller Fragen, der Schwierigkeitsgrad und die Praxisrelevanz hinterfragt und gemeinsam in der Gruppe diskutiert. Die Diskussionsrunde wurde in stichpunktartigen Notizen protokolliert. Nach weiteren kleinen Anpassungen (z.B. Erweiterung der Antwortmöglichkeiten bei Frage 19 und 23 um „Trifft auf mich nicht zu“ und „Kann ich nicht beurteilen“), wurde der Fragebogen in eine Online-Umfrage umgewandelt. Als Software wurde soSci, ein Onlineumfrageportal mit Sitz in München, Deutschland ([www.soscisurvey.de](http://www.soscisurvey.de), Programmversion 3.3.04) gewählt. soSci verspricht eine durchweg SSL-verschlüsselte Datenübertragung und ist datenschutzkonform nach DSGVO (Datenschutzgrundverordnung) und BDSG (Bundesdatenschutzgesetz). Der letzte Pretest (n=3)

erfolgte anhand der Online-Umfrage durch zwei Apotheker und eine Ärztin. Hierbei wurde nochmals darauf geachtet, dass die Fragen leichtverständlich und gut zu beantworten sind und ob die Chronologie der Fragen logisch und nachvollziehbar aufgebaut ist. Zum Abschluss erfolgte noch ein technischer Funktionstest. Kleinere technische Ungereimtheiten bei den Filterfragen wurden ausgebessert; an den Fragen oder deren Reihenfolge wurden keine weiteren Änderungen mehr vorgenommen.

#### *3.4.1.3. Teilnehmerrekrutierung*

Für die Einladung zur anonymen Online-Befragung wurde das persönliche berufliche Netzwerk (via LinkedIn, Xing und WhatsApp-Chatgruppen), Facebook-Gruppen (z.B. Apothekertreff – Alles Rund um Apotheken), der E-Mail-Verteiler der ADKA (Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.) und der E-Mail-Newsletter der Firma InfectoPharm verwendet. Auch in einschlägigen Fachprintmedien der Apothekerschaft wurde ein Aufruf zur Teilnahme platziert. Diese waren die Mitgliederzeitschrift der Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz, die Pharmazeutischen Zeitung (AVOXA Mediengruppe, Eschborn) und die Deutsche Apothekerzeitung (Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart) (siehe Anhang 4, Abbildung 14 und Abbildung 15). Die Teilnahme erfolgte freiwillig, anonym und ohne finanzielle Aufwandsentschädigung.

Die Umfrage war ohne vorherige Registrierung vom 01.09.2021 bis zum 30.11.2021 über folgenden Link [https://www.soscisurvey.de/Pharmakovigilanz\\_Paediatrie/](https://www.soscisurvey.de/Pharmakovigilanz_Paediatrie/) und über einen QR-Code aufrufbar. Die gesammelten Daten wurden am Ende des Befragungszeitraums mittels der in der Website integrierten Export-Funktion einmal in Excel (für die qualitative Auswertung der offenen Fragen) und einmal als SPSS-Datei heruntergeladen. Die Teilnahme war anonym. Es wurden keine personenbezogenen Daten (wie z.B. IP-Adresse, Geburtsdatum, Name, etc.) erhoben.

#### *3.4.1.4. Auswertung und Datenanalyse*

Die Auswertung des Fragebogens wurde mithilfe der Statistiksoftware IBM® SPSS Statistics Version 23 durchgeführt. Für alle Variablen wurde eine deskriptive Analyse durchgeführt. Die offenen Fragen wurden in Microsoft® Office Excel 2016 in Form einer zusammenfassenden qualitativen Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewertet [42].

### 3.4.2. Quantitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: Befragung von Kinder- und Jugendmedizinern zu ihrem UAE-Meldeverhalten

#### 3.4.2.1. Hintergrund zum KiDSafe-Projekt

Das KiDSafe-Projekt ist ein vom Innovationsfond gefördertes Projekt (Fördernummer 01NVF1601, Laufzeit 2017 bis Juni 2021), mit dem Ziel, die Zahl UAE-bedingter stationärer Krankenhausaufnahmen unter Kindern und Jugendlichen zu reduzieren [43]. Das KiDSafe-Projekt verfolgte einen modularen Ansatz, um neben anderen Endpunkten auch die Zahl der UAE-Spontanmeldungen unter Kinderärzten zu steigern. In regelmäßig stattfindenden Schulungen wurden pädiatrisch tätige Ärzte hinsichtlich des Verordnungs- und Meldeprozesses geschult und sensibilisiert (Modul 2, PaedZirk). Auf den Seiten der Kinderarzneimitteldatenbank (kinderformularium.de) aus Modul 1 wurde ein Hyperlink zum UAE-Online-Meldeboden der AkdÄ prominent implementiert (Schulung/Training). Zusätzlich bestand für die am Projekt teilnehmenden Ärzte die Möglichkeit, sich jederzeit mit Fragen rund um die Erkennung und Meldung von UAEs via Telefon oder E-Mail an die UAE-Koordinierungsstelle des Projekts zu richten (Beratung/Counseling). Eine ausführliche Beschreibung des Projekts findet sich im Projektabschlussbericht, der auf der Homepage des Innovationsfonds eingesehen werden kann (<https://innovationsfonds.g-ba.de/beschluesse/kidsafe-verbesserung-der-versorgung-von-kindern-und-jugendlichen-mit-arzneimitteln-durch-erhoehung-der-arzneimitteltherapiesicherheit.100>) [44].

Zum Projektende wurde ein standardisierter Papier-Fragebogen an alle Studienteilnehmer versandt. Zusätzlich wurden telefonische Interviews mit einer Stichprobe aus den am Projekt teilnehmenden Kinderärzten durchgeführt. Im Fragebogen sowie in den leitfadengestützten Interviews wurden die Interviewteilnehmer zu ihrem Melde- und Aufklärungsverhalten befragt. Eine Kopie des Fragebogens und der Interviewleitfaden finden sich im Anhang 5.

#### 3.4.2.2. Entwicklung des Fragebogens (Abschlussbefragung)

Der 4-seitige standardisierte Fragebogen umfasste insgesamt vier Bereiche: PaedAMIS, PaedZirk, PaedReport und das Projekt im Allgemeinen. (Anmerkung: In dieser Arbeit wurden zur Beantwortung der Forschungsfrage nur die Fragen des Abschnitts PaedReport ausgewertet. Die Entwicklung und Auswahl dieser Fragen wird deshalb detailliert beschrieben.)

Der Abschnitt PaedReport umfasste insgesamt zwölf Fragen: acht geschlossenen Fragen mit Antwortmöglichkeiten in Form einer 5-stufigen Likert-Skala (von „trifft überhaupt nicht zu“ bis zu „trifft voll und ganz zu“) sowie drei offenen Fragen und einer geschlossenen Frage. Die Entwicklung der Fragen erfolgte zunächst aufgrund theoretischer Vorüberlegungen und wurde abgeleitet von den erklärten Zielen der Studie. Dazu zählten: Steigerung der Awareness hinsichtlich der Erkennung und Meldung von UAEs, Änderungen im Meldeverhalten niedergelassener Kinder- und Jugendärzten und

Änderungen in den Aufklärungsgesprächen mit Patienten bzw. Eltern / Erziehungsberechtigten. Zwei der zwölf Fragen wurden nach Auswertung der ersten Interviews mit teilnehmenden Ärzten durch Triangulation der bereits erhobenen Daten konzipiert und in den Fragebogen aufgenommen (DMM).

Nach der finalen Auswahl der Fragen wurde der Bogen durch ein dreiköpfiges Forscher-Team (MS, DMM, BB) des IMBEI auf Verständlichkeit und Durchführbarkeit getestet. Die geschätzte Bearbeitungsdauer lag bei 15 Minuten.

#### *3.4.2.3. Teilnehmerrekrutierung*

Der Fragebogen wurde per Post an alle Projektteilnehmer versandt, die bis zum Ende an der KiDSafe-Studie teilnahmen. Für die Teilnahme an der Umfrage gab es projektseitig eine finanzielle Aufwandsentschädigung.

#### *3.4.2.4. Auswertung und Datenanalyse*

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte deskriptiv mithilfe der Statistiksoftware IBM® SPSS Statistics Version 23 (DMM). Die offenen Fragen wurden mit Microsoft® Office Excel 2016 mittels Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewertet (DMM) [42].

#### *3.4.2.5. Beschreibung der Stichprobe (Abschlussbefragung)*

An der Abschlussbefragung nahmen 96 der 152 Kinder- und Jugendärzte aus dem ambulanten Sektor teil. Das entspricht einer Rücklaufquote von 63%. In Tabelle 3 findet sich eine Beschreibung der Umfrage-Teilnehmer. (Anmerkung: Für die Beschreibung der Teilnehmer wurden die Daten aus den zu Beginn des Projekts versendeten Arzt- und Praxisstrukturfragebögen verwendet. Nicht alle KiDSafe-Teilnehmer haben einen ausgefüllten Fragebogen zurückgesendet. Es liegen daher nicht für alle Teilnehmer der Abschlussbefragung Daten vor.)

Tabelle 3 Merkmale der Teilnehmer Abschlussbefragung n=96

	<b>Kinder- und Jugendärzte</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Alter (n=76)</b>		
MW		51,4
Min / Max		32 bis 68
<b>Geschlecht (n=81)</b>		
weiblich	37	46%
männlich	44	54%
<b>Jahre seit Approbation (n=81)</b>		
MW		24,6
Min / Max		4 bis 44
<b>Facharzttitle (n=84)</b>		
Kinder und Jugendarzt	69	82%
Kinder und Jugendpsychiatrie	7	8%
Allgemeinmedizin	3	4%
Andere:	5	6%
<i>Psychotherapie, Neonatologie, Neurologie, Psychiatrie, Psychotherapie für Erw. &amp; Kinder, Innere Medizin</i>		
<b>Praxisform (n=83)</b>		
Einzelpraxis	37	45%
Gemeinschaftspraxis	42	51%
MVZ	2	2%
Praxisgemeinschaft	2	2%
<b>Größe der Stadt in der Praxis liegt (n=81)</b>		
<5.000	3	4%
5.000 bis <20.000	16	20%
20.000 bis < 100.000	33	41%
> 100.000	29	36%

### 3.4.3. Qualitative Daten aus dem KiDSafe-Projekt: Interviews mit niedergelassenen Kinderärzten

Die leitfadengestützten Telefoninterviews wurden mit einer Stichprobe, mit den am Projekt teilnehmenden Ärzten geführt. Das methodische Vorgehen bestand dabei aus zehn Arbeitsschritten. (Anmerkung: zur Darlegung der eigens durchgeführten Arbeiten werden bei jedem Schritt die beteiligten Forscherinnen DMM oder MS angegeben)

1. Erstellung des Interview-Leitfadens (MS)
2. Auswahl der Interview-Teilnehmer (Sampling) (MS)
3. Durchführung der Telefoninterviews (MS)

4. Transkription der Interviews (durch externen Transkriptionsdienst)
5. Strukturiertes Lesen des Interviewmaterials (DMM und MS)
6. Fallbezogene Diskussion im Forscher-Team (DMM und MS)
7. Entwicklung eines Kategoriensystems für die Datenanalyse im Team (DMM und MS)
8. Erstellung des Kodierleitfadens (DMM und MS)
9. Kodierung der Interviews (DMM und MS)
10. Zusammenfassung der Teilergebnisse aus den einzelnen Interviews zu Hauptkenntnissen (DMM und MS)

#### *3.4.3.1. Entwicklung des Interviewleitfadens*

Der Interviewleitfaden orientierte sich strukturell an den drei Modulen der Versorgungsform PaedPharm (PaedAMIS, PaedZirk, PaedReport), die im Zuge des KiDSafe-Projekts implementiert und durch das IMBEI begleitend evaluiert wurden. Gemäß den zuvor definierten Projektzielen wurden die Aspekte Akzeptanz, Nutzungsintensität, Umsetzungsrelevanz, Angemessenheit und Zufriedenheit der Projektteilnehmer untersucht. Nach dem ersten Entwurf wurde dieser in einem dreiköpfigen Forscher-Team diskutiert und anhand eines internen Probeinterviews erprobt. Nach der abschließenden gemeinsamen Anpassung einzelner Fragen wurde der Interviewleitfaden schließlich finalisiert (siehe Anhang 5).

#### *3.4.3.2. Sampling und Teilnehmerrekrutierung*

Das Sampling erfolgte nach den Prinzipien qualitativer Forschung unter Wahrung der größtmöglichen Heterogenität (Prinzip des maximum-variation-samplings) [45]. Das Interesse an der Interviewteilnahme wurde von den Projektteilnehmern im Zuge der Studienrekrutierung – also im Vorfeld – abgefragt. Aus diesem Kreis der Freiwilligen wurde eine Stichprobe gezogen. Dabei wurden verschiedene Formen des Samplings kombiniert. Zunächst erfolgte die Auswahl nach zuvor festgelegten Kriterien (selektives Sampling), wie Alter und Geschlecht des Arztes, Lage der Praxis (ländlich oder städtisch) und der Praxisform (Einzelpraxis oder Gemeinschaftspraxis). Auswahl und Kontaktierung der Interviewpartner erfolgte schrittweise, nach dem Prinzip der sukzessiven Fallkontrastierung mithilfe einer Sampling-Matrix [45].

#### *3.4.3.3. Befragungszeitraum und Setting*

Die Interviews wurden bundesweit telefonisch zwischen April 2019 und August 2020 durchgeführt (MS). Dabei wurde darauf geachtet, die Interviews zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Projektverlauf

durchzuführen. Zu einem frühen Zeitpunkt (t1, innerhalb der ersten drei Monate der Interventionsphase) und zu einem späteren Zeitpunkt (t2, gegen Ende der Interventionsphase).

#### *3.4.3.4. Auswertung und Datenanalyse*

Die Transkription der Interviews erfolgte durch einen externen Transkriptionsdienst. Die Interviews wurden mittels zusammenfassender qualitativer Inhaltsanalyse in Anlehnung an Mayring [42] ausgewertet (DMM und MS). Mit der Auswertung der ersten Interviews wurde begonnen, bevor die letzten Interviews durchgeführt wurden (zirkulärer Prozess). Das strukturierte Lesen der ersten drei Interviews erfolgte durch drei Forscher des IMBEI. Anschließend wurde ein Categoriesystem bestehend aus Haupt- und Subkategorien gebildet, das im Zuge der zirkulären Auswertung bei Bedarf angepasst/erweitert wurde (DMM und MS). Ableitend aus dem Categoriesystem wurde ein Kodierleitfaden samt Kodierungsregeln entwickelt, um eine einheitliche Kodierung durch die beiden Forscherinnen zu gewährleisten. Die restlichen 17 Interviews wurden im 4-Augen-Prinzip durch die beiden Forscherinnen codiert und im Konsensverfahren finalisiert. Die konsenterte Kodierung wurde anschließend mithilfe der Software MAXQDA (MAXQDA Analytics Pro 2020) dokumentiert. Alle Zitate einer Kategorie wurden in Excel exportiert und jeweils von einer Forscherin generalisiert. (Anmerkung: Die in dieser Arbeit ausgewerteten Kategorien wurden von DMM generalisiert.)

#### *3.4.3.5. Beschreibung der Stichprobe (Interviews)*

Es wurden 20 leitfadengestützte Telefoninterviews mit am Projekt teilnehmenden niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten geführt. Die Interviews dauerten im Schnitt 18:59 Minuten (10:28;37:51 Minuten). Etwa die Hälfte (55%) der Interviewteilnehmer war männlich (weiblich 45%). Der Großteil wies eine Spezialisierung in Kinderheilkunde auf (n=17 (85%)). Die Teilnehmer waren 34 bis 67 Jahre alt (Median 48,5 Jahre) und übten ihre Tätigkeit am häufigsten in einer Einzelpraxis aus (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4 Merkmale der Interviewteilnehmer (n=20)

<b>Kinder- und Jugendärzte</b>		
	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Alter</b>		
Mittelwert		48,5
Min / Max		34 bis 67
<b>Geschlecht</b>		
weiblich	9	45%
männlich	11	55%
<b>Facharzt-Spezialisierung</b>		
Kinderheilkunde	17	85%
Kinder- und Jugendpsychiatrie	2	10%
Allgemeinmedizin	1	5%
<b>Praxisform</b>		
Einzelpraxis	14	70%
Gemeinschaftspraxis	6	30%
<b>Größe der Stadt in der Praxis liegt</b>		
5.000 bis <20.000	4	20%
20.000 bis < 100.000	8	40%
> 100.000	8	40%
<b>Zeit in Praxis in Jahren</b>		
Mittelwert		10,9
Min / Max		1,6 bis 26,4
<b>Interview-Dauer in Minuten</b>		
Mittelwert		18:59
Min / Max		10:28 bis 37:51

## 4. Ergebnisse

### 4.1. Logisches Wirkmodell

In der Literatur wird als Hauptgrund für die niedrigen Meldezahlen, ein flächendeckend auftretendes Under-Reporting postuliert [15]. Für dieses Phänomen wurden bereits verschiedene Gründe beschrieben. Diese sind je nach meldender Berufsgruppe unterschiedlich stark ausgeprägt. Bereits im Jahr 1996 wurde von W.H.W. Inman die mittlerweile viel zitierten „Inman´s seven deadly sins of under reporting“ beschrieben [30]: (1) Furcht vor Rechtsstreitigkeiten, (2) Lethargie oder Gleichgültigkeit, was den Beitrag zum allgemeinen Wissensfortschritt betrifft, (3) Ehrgeiz, eine persönliche Reihe von Fällen/Kasuistiken zu sammeln und selbst zu veröffentlichen, (4) Schuldgefühle, weil man eine unerwünschte Wirkung verursacht hat, (5) Selbstzufriedenheit bzw. der Irrglaube, das nur sichere und ausreichend geprüfte Medikamente zugelassen werden, (6) Unwissenheit über die Notwendigkeit einer Meldung und (7) Unsicherheit über einen bloßen Verdacht zu berichten

Damals wurden diese sieben Barrieren mit Blick auf die Ärzteschaft verfasst. Jüngere Publikationen, die dieses Phänomen untersuchten, kommen auch für andere Berufsgruppen im Gesundheitswesen zu vergleichbaren Schlussfolgerungen [31]. Bei näherer Betrachtung der Deadly Sins, fällt auf, dass es sich um Barrieren handelt, denen durch gezielte Schulung und Aufklärung entgegengewirkt werden könnte. Die Literatur beschreibt aber noch weitere Barrieren, wie etwa Zeitmangel im klinischen Alltag [32]. Für derartige Barrieren liegen die nötigen Stellschrauben im System und nicht bei der Berufsgruppe der Apotheker und Ärzte.

Aus diesen Vorüberlegungen ließ sich ein logisches Wirkmodell ableiten, das aufzeigt, wie eine Intervention wirken könnte (siehe Abbildung 4) [46, 47]. Im Folgenden werden die Inhalte der einzelnen Säulen näher erläutert. Eine grafische Darstellung des logischen Wirkmodells findet sich in Abbildung 4.

#### 4.1.1. Input

Für die Überlegungen zur ersten Säule Input ist davon auszugehen, dass Interventionen, die eine oder mehrere der unter 4.1. aufgezählten Barrieren (Inman´s deadly sins) adressieren, zu einer Verbesserung der Melderaten führen sollten. Als Input kann es sich dabei um bildungsbezogene Maßnahmen, wie Seminare oder Workshops handeln. Durch eine gezielte Schulung von Fachpersonal könnte so, Unwissenheit und Unsicherheit abgebaut werden. Eine andere Form des Inputs könnte so aussehen, dass durch den Einsatz von Anreizen, z.B. finanzieller Art, die Melderaten angehoben werden. Auf politischer Ebene lassen sich ebenfalls Anreize beschreiben, die als Input dienen können. Zum Beispiel in Form einer Gesetzesänderung, die zum Beispiel weitere Berufsgruppen zur Meldung

von UAE-Verdachtsfällen verpflichtet. Um dem Problem des Zeitmangels Herr zu werden, könnten Beratungsangebote (Counseling) den Prozess der UAE-Meldung simplifizieren und verkürzen.

#### 4.1.2. Activities

Für die Säule Activities ist es wichtig, dass die geplanten Interventionen zu einem gewissen Grad auch ordnungsgemäß durchgeführt werden. Das Verhältnis ist hierbei ähnlich einer Dosis-Wirkungs-Beziehung. Haben die Teilnehmenden die Seminare oft genug besucht, damit das geplante Ziel erreicht werden kann? Oder wurde beispielsweise der Infobrief regelmäßig und ausreichend oft verschickt, oder eine Beratungsstelle (Counseling) ausreichend oft aufgesucht, damit die Intervention ihre Wirkung zeigt? Weiter ist es wichtig, ob es im Studienverlauf zu Abweichungen in der Durchführung der geplanten Maßnahmen gekommen ist.

#### 4.1.3. Output

Durch die oben beschriebenen Inputs sollen dann Verhaltensänderungen bewirkt werden, die – wenn ordnungsgemäß durchgeführt (Activities) – anhand von Prozessparametern gemessen werden können. Zum Beispiel in Form von regelmäßigen Wissenstests, die den Erfolg der edukativen Interventionen überprüfen können. Oder durch die Zahl der versandten Infobriefe.

#### 4.1.4. Outcome

Wenn die Erfolge auf Prozessebene (Outputs) mit einem möglichst langanhaltenden Effekt zu einer Sensibilisierung für das Auftreten und das Melden von UAEs führen, lässt sich auf der Ergebnisebene (Outcome) anhand der Zahl oder Rate der UAE-Meldungen die Zielerreichung messen.

#### 4.1.5. System Impact

All die Maßnahmen führen in einem optimalen Fall zu einer Verringerung des Under-Reportings. Die dadurch optimierte Nutzung des bestehenden Spontanmeldesystems würde zu und einer effektiven Überwachung aller bei Kindern angewandten Arzneimittel führen. Der Einfluss auf pädiatrische Patienten zeigt sich in einer Verringerung der Schäden durch UAEs. Und somit einer verbesserten Arzneimitteltherapiesicherheit für Kinder jeden Alters.

#### 4.1.6. Förderliche und hinderliche Faktoren

Gerade wenn es sich um komplexe Interventionen in etablierten medizinischen Settings handelt, können äußere Umstände das Ergebnis einer Intervention zuweilen stark beeinflussen. Es gilt dabei zwischen förderlichen und hinderlichen Faktoren zu unterscheiden, die Setting-spezifisch formuliert werden können.

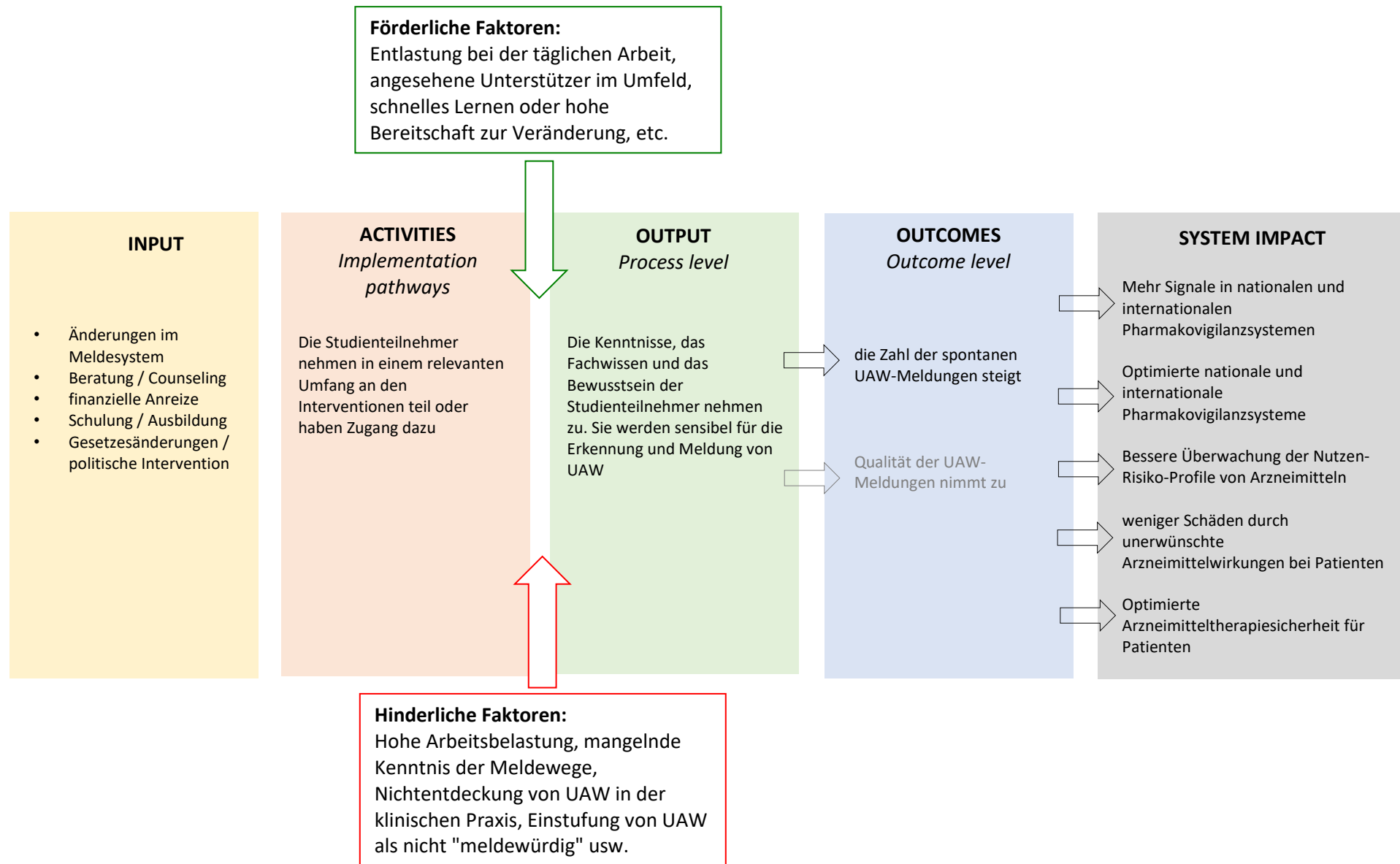


Abbildung 4 Logisches Wirkmodell - Wie die Intervention(en) wirken könn(t)e(n), eigene Darstellung

## 4.2. Interventionen zur Steigerung der UAE-Spontanmelderaten: Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Cochrane

### 4.2.1. Auswahl und Überblick über die Originalarbeiten

Die Suchen in den jeweiligen Datenbanken fanden im Zeitraum März 2020 und Juni 2020 statt. Es wurden über alle Datenbanken hinweg insgesamt 2.374 Originalarbeiten identifiziert. Nach der Dublettenprüfung verblieben 314 Studien für das Titel- und Abstract-Screening. Im Titel- und Abstractscreening wurden 258 Treffer ausgeschlossen. Somit galt es 56 Arbeiten im Volltext-Screening zu überprüfen. Nach erfolgtem Volltext-Screening wurden weitere 44 Originalarbeiten aufgrund von falschem Outcome (n=10), falsches Setting / Land (n=9), falsche Intervention (n=7), unpassendes Studiendesign (n=6), fehlende Kontrollgruppe (n=5), falscher Publikationstyp (n=3) und einer Dublette ausgeschlossen. Bei weiteren drei Arbeiten konnte aufgrund fehlender Lizenzvereinbarungen und auch durch Nachfrage bei den Autoren kein Volltext beschafft werden. Nach Abschluss des Selektionsprozesses kamen zwölf Studien für die Datenextraktion und -analyse infrage (siehe Abbildung 5).

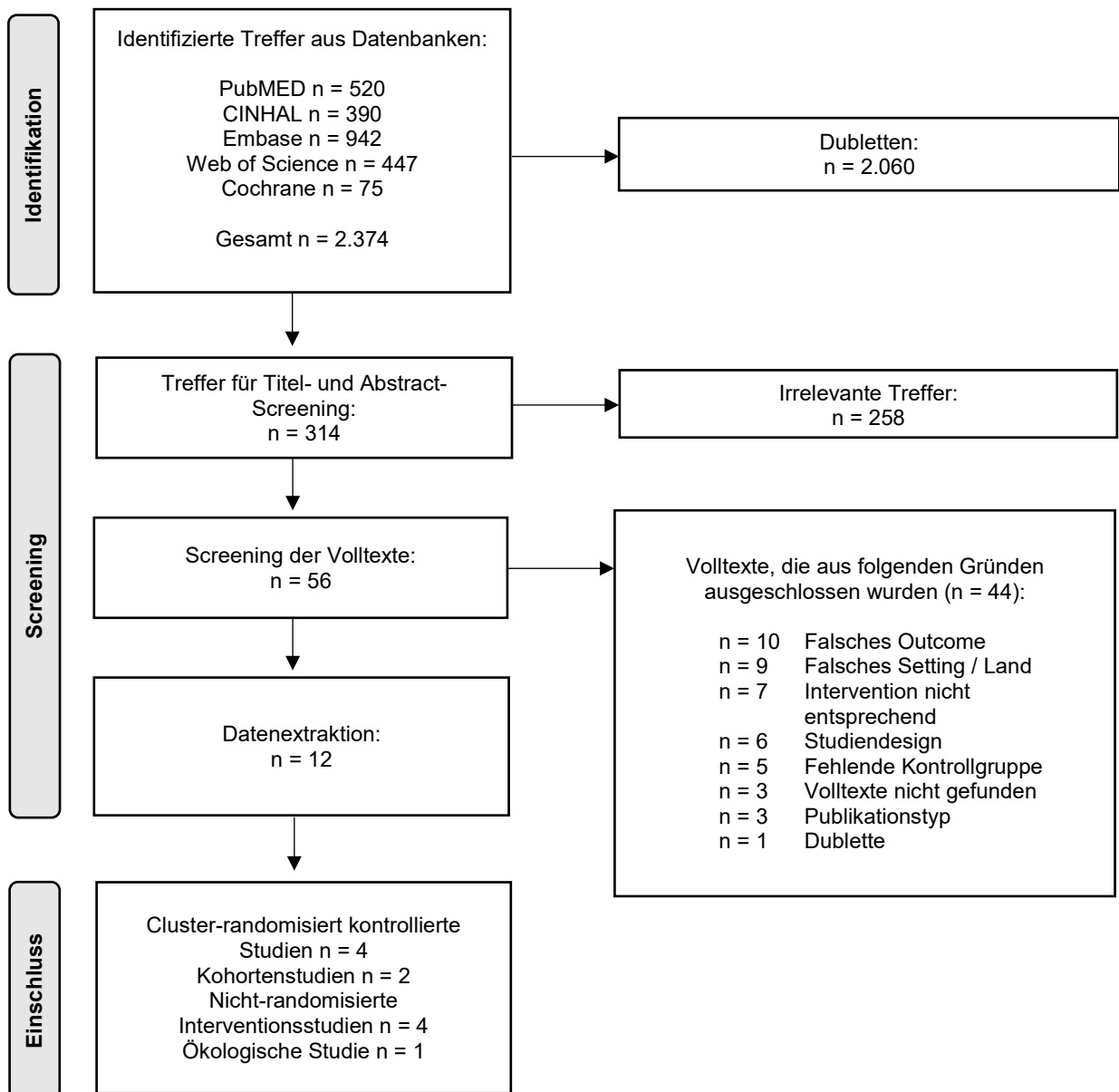


Abbildung 5 Flussdiagramm zu Recherche, Screening und Analyse von Originalarbeiten nach PRISMA [1]

#### 4.2.2. Überblick und allgemeine Ergebnisse der eingeschlossenen Studien

Die Daten von zwölf Studien wurden extrahiert und in die Analyse eingeschlossen. Es gab vier cluster-randomisierte kontrollierte Studien [48-51], zwei Kohortenstudien [52, 53], fünf nicht-randomisierte Interventionsstudien [54-58] und eine ökologische Studie [59].

Fünf verschiedene Formen von Interventionen konnten identifiziert werden. In sechs Studien wurde ein **bildungsbezogener Ansatz in Form von Schulungen, Trainings oder Workshops** gewählt [48-52, 54]. Zwei andere Studien setzten mit ihren Interventionen auf **Beratung bzw. Counseling** [56, 58]. In einer Studie wurde geprüft, ob **finanzielle Anreize in Kombination mit Schulungen / Trainings** einen Effekt zeigen [55]. In zwei Arbeiten bestand die Intervention aus einer **Änderung im Meldesystem** [57, 59]. Eine Studie untersuchte den Effekt einer Gesetzesänderung auf das Meldeverhalten (**politische Intervention**) [53].

Die Originalarbeiten stammten aus insgesamt sechs EU-Ländern. Jeweils drei Arbeiten stammten aus **Frankreich** [56-58] und **Portugal** [48, 51, 59], jeweils zwei Studien stammten aus **Schweden** [49, 53] und zwei aus **Spanien** [50, 55]. Jeweils eine Studie kam aus **Italien** [54] und den **Niederlanden** [52]. Aus Deutschland wurde keine vergleichbare Arbeit gefunden. (Anmerkung: die Ergebnisse der KiDSafe-Studie wurden erst 2021 bzw. 2023 veröffentlicht [43, 44]).

Fünf der zwölf Arbeiten fanden im **stationären Setting**, sprich in Krankenhäusern, statt [48, 55, 56, 58, 59]. Eine Studie konzentrierte sich auf **Offizin- und Krankenhausapotheken** [51] und drei Studien auf den **ambulanten Sektor** (Hausarztpraxen, Medizinische Versorgungszentren (MVZs), etc.) [52, 54, 57]. Drei Studien machten keinen Unterschied zwischen stationärem oder ambulantem Bereich [49, 50, 53].

Der Endpunkt war in allen Originalarbeiten definiert als die Rate oder Zahl gemeldeter UAWs an offizielle nationale Meldestellen (z.B. SWEDIS – Swedish Drug Information System), die ländertypisch entweder zentral oder regional geführt wurden. Eine ausführliche Auflistung nach Alphabet aller eingeschlossenen Studien findet sich in Tabelle 21 im Anhang 6.



#### 4.2.3. Studien mit positivem Interventionseffekt



In der unten stehenden Tabelle 5 sind alle Studien mit positivem Interventionseffekt aufgeführt (n=10). In den zehn Studien berichteten die Autoren von einem messbaren Anstieg in den UAE-Melderaten unter den Teilnehmenden [48, 50-52, 54-59]. Lediglich in den beiden Studien aus Schweden [49, 53] wurde kein Anstieg in den Melderaten verzeichnet. In sechs der zehn Studien waren die Ergebnisse signifikant ( $p < 0,05$ ) [48, 50-52, 57, 59]. Bei den übrigen vier Arbeiten fanden sich keine Angaben dazu (unklar) [54-56, 58]. Die längste Interventionsdauer (44 Monate) fand sich in der Studie aus Frankreich von Picard et al. 2015 [58]. Die kürzeste Interventionsdauer in der Studie von Ribeiro-Vaz et al. 2011 betrug 29 Tage für die Workshop-Intervention und 19 Tage für die Telefoninterviews [51]. In der Hälfte (n=5) der Arbeiten berichteten die Autoren von einer Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) [48, 50-52, 54], die teilweise von sehr unterschiedlicher Dauer war. Sie reichte von acht Monaten bei Lopez-Gonzalez et al. 2015 [50] bis zu 43,1 Monaten bei Gerritsen et al. 2011 [52].


Die Stichprobengrößen in den Studien variierten je nach unterschiedlichen Studiendesigns teils stark (cluster-kontrollierte Interventionsstudien vs. Vorher-Nachher-Studien). Die größte Anzahl an Studienteilnehmern fand sich in der Arbeit von Herdeiro et al. 2012 [48], wo insgesamt 6.579 Ärzte in die Studie eingeschlossen wurden. Dabei fiel der größte Anteil mit  $n=5.107$  auf die Kontrollgruppe, die sich aus elf Clustern zusammensetzte. Mit einer Stichprobengröße von  $N=259$  war die Studie von Gerritsen et al. 2011 [52] die kleinste. (Anmerkung: In der Studie von Biagi et al. 2013 [54] wurde nicht näher beschrieben, wie viele Ärzte sich in der Kontrollgruppe befanden).



Unter den fünf Arbeiten, die über eine Follow-Up-Zeit berichteten, hielt der Effekt am längsten bei Herdeiro et al. 2012 (12 Monate) [48] und Ribeiro-Vaz et al. 2011 (16 Monate) [51] an. Damit gelten diese beiden Studien als die mit dem nachhaltigsten Interventionseffekt. Die Interventionsdauer in der Studie von Ribeiro-Vaz et al. 2011 ist die kürzeste (29 Tage und 19 Tage).




Tabelle 5 Ergebnisse der Studien mit positivem Interventionseffekt sortiert nach Alphabet (n=10)

Nr.	Autor und Jahr	Anzahl Teilnehmer	Dauer der Intervention	Follow-Up-Länge	Ergebnis	Statistisch signifikant (p<0,05)
1	Biagi et al. 2013 [54] 	N = unklar Kontrolle n=k.A. (Ärzte aus den übrigen 7 Regionen der Emilia-Romagna Region) Intervention n=168 (teilnehmende Ärzte aus 3 Regionen (Rimini, Ferrera, Piacenza))	10 Monate	9 Monate	Die Gesamtzahl der Meldungen aus der Interventionsgruppe stieg im Vergleich zu 2009 um 49,2 % an (von 63 Meldungen auf 94 Meldungen), während die Zahl der Meldungen aus der Kontrollgruppe um 8,8 % zunahm. Bei den Meldungen von Hausärzten betrug der Anstieg in Rimini und Piacenza 200 %, während bei den Kontrollen ein Rückgang von 25,5 % zu verzeichnen war. Im Jahr 2011 kam es ohne jegliche Intervention zu einer Trendwende im Vergleich zum Vorjahr: Die Zahl der erfassten UAWs ging um 6,8 % zurück und erreichte bei den Hausärzten 50,0 %. Bei den Kontrollen zeigten die Daten einen Rückgang von insgesamt 4,3 %, während die Zahl der von den Hausärzten eingereichten Berichte um 63,3 % zunahm. (Ferrara wurde aufgrund von Störfaktoren von der Analyse ausgeschlossen.) Der Interventionseffekt ließ allerdings nach, sobald die Intervention stoppte.	unklar
2	Cereza et al. 2010 [55] 	.	36 Monate	.	Von der Gesamtzahl der ermittelten UAW-Fälle stieg der Anteil der spontan gemeldeten Nebenwirkungen von 29,5 % (n = 200) im ersten Zeitraum auf 71,5 % (n = 631) im zweiten Zeitraum.	unklar

Nr.	Autor und Jahr	Anzahl Teilnehmer	Dauer der Intervention	Follow-Up-Länge	Ergebnis	Statistisch signifikant (p<0,05)
3	Gerritsen et al. 2011 [52] 	N=259 Kontrolle n = 135 Intervention n = 124	24 Monate	Kontrolle: 43,1 Monate / Arzt [32;56] Intervention: 37,9 Monate / Arzt [25;51]	Die Workshop-Kohorte berichtete 32 Mal nach Abschluss der Ausbildung (124 Probanden, 6,8 Berichte pro 1.000 Monate Follow-Up; Gesamt-Follow-Up von 4.704 Monaten). Die Vorlesungs-Kohorte berichtete 12 Mal nach der Ausbildung (135 Probanden, 2,1 Berichte pro 1.000 Monate Follow-Up; Gesamt-Follow-Up von 5.824 Monaten) [Odds Ratio 2,9; 95% KI 1,4, 6,1]. Dieser Effekt hielt an und schien sich im Laufe der Zeit nicht zu verringern.	ja
4	Gony et al. 2010 [56] 	.	31 Monate	.	Insgesamt wurden 687 Meldungen erfasst. Die Zahl der UAW und die Meldequote sind zwischen 2005 und 2008 in den nicht-universitären Krankenhäusern der Haute-Garonne und des Gers deutlich gestiegen, nicht jedoch in Ariège. Im Gers lag die Meldequote 2005 bei 3 % und 2008 bei 25 %. In Haute-Garonne lag die Meldequote bei 11 % im Jahr 2005 und 40 % im Jahr 2008.	unklar

Nr.	Autor und Jahr	Anzahl Teilnehmer	Dauer der Intervention	Follow-Up-Länge	Ergebnis	Statistisch signifikant (p<0,05)
5	Herdeiro et al. 2012 [48] 	N=6.579  Kontrolle: vorher / nachher n = 5.107 Ärzte (11 Cluster = 1 Krankenhäuser, 75 MVZ, 5.107 Ärzte)  Intervention: vorher n = 1.472 Ärzte (438 + 1.034) (Workshop: 2 Cluster = 2 Krankenhäuser, 13 MVZs, 438 Ärzte) (Telefon: 2 Cluster = 2 Krankenhäuser, 16 MVZ, 1.034 Ärzte)  nachher n = 200 Workshop n = 118 Telefon n = 82	12 Monate	20 Monate (Median Follow-Up)	Der Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigte sich, dass die Workshop-Intervention die Rate der spontanen UAW-Meldungen in den 20 Monaten nach der Intervention im Durchschnitt um das Vierfache erhöhte (relatives Risiko [RR] 3,97; 95% KI 3,86, 4,08; p < 0,001). Telefoninterviews erwiesen sich dagegen als weniger effizient, da sie zu keinem signifikanten Unterschied (p = 0,052) bei der Meldung von UAW gegenüber der Kontrollgruppe führten (RR 1,02; 95% KI 1,00, 1,04). Während die telefonischen Interventionen die Spontanmeldungen nur in den ersten vier Monaten der Nachbeobachtung erhöhten, führten die Workshops zu einem signifikanten Anstieg sowohl der Quantität als auch der Relevanz der Spontanmeldungen von UAW für mehr als ein Jahr.	ja

Nr.	Autor und Jahr	Anzahl Teilnehmer	Dauer der Intervention	Follow-Up-Länge	Ergebnis	Statistisch signifikant (p<0,05)
6	Humbert et al. 2018 [57] 	N = 1.962	13 Monate	.	Zwischen Juni 2014 und Juni 2016 wurden 220 Berichte von 67 Hausärzten eingereicht. Ein Jahr nach Einführung dieses neuen Instruments wurde die monatliche Anzahl der Meldungen mit 4,8 und die Anzahl der meldenden Hausärzte mit 2 multipliziert. Die Qualität der Meldungen blieb im gleichen Zeitraum unverändert (p = 0,1). Die vereinfachte Berichterstattung ermöglichte eine geringere Anzahl ungenauer Berichte (33 % gegenüber 36 %, p = 0,04).	ja
7	Lopez-Gonzalez et al. 2015 [50] 	N = 5.734  Kontrolle n = 3.614 Ärzte (in 4 Clustern = 7 Krankenhäuser, 267 Primärversorgereinheiten)  Intervention n = 2.120 Ärzte (in 3 Clustern = 6 Krankenhäuser, 138 Primärversorgereinheiten)	13 Monate	8 Monate	In der Interventionsgruppe stieg die Zahl der UAW-Meldungen während der gesamten Nachbeobachtungszeit um 65,4 % (95 % KI 8,2-153,4). Die Rate der UAW-Meldungen pro 1.000 Ärzte/Jahr in der Interventionsgruppe stieg nach der Intervention von 28,1 auf 39,6 (51,7 und 27,4 im ersten bzw. zweiten 4-Monats-Zeitraum). Für die Interventionsgruppe betrug das relative Risiko (RR) 2,31 (95 % KI 1,46-3,68) bzw. 1,04 (95 % KI 0,61-1,77) im ersten bzw. zweiten 4-Monats-Zeitraum, bereinigt um die Ausgangswerte. Es kam zu einem Anstieg der unerwarteten UAW-Meldungen (RR 2,06, 95 % KI 1,19-3,55). Der Effekt hielt in den ersten 4 Monaten nach der Intervention noch an, wurde aber bereits in der zweiten Periode um etwa die Hälfte reduziert.	ja

Nr.	Autor und Jahr	Anzahl Teilnehmer	Dauer der Intervention	Follow-Up-Länge	Ergebnis	Statistisch signifikant (p<0,05)
8	Picard et al. 2015 [58] 	N = 11 Krankenhäuser	44 Monate	.	Die Zahl der UAW-Meldungen stieg zwischen 2008 und 2013 um 3,4 %.	unklar
9	Ribeiro-Vaz et al. 2011 [51] 	N=1.467 (15 Cluster)  Kontrolle n = 11 Cluster, n = 1.103  Intervention n = 4 Cluster, n = 364 (Workshop: 2 Cluster = 103 Apotheker) (Telefon: 2 Cluster = 261 Apotheker)	Workshop: 29 Tage Telefoninterview: 19 Tage	20 Monate ( 5 x 4-Monate)	Die Intervention erhöhte die Rate der spontanen Meldungen von Nebenwirkungen im Vergleich zur Kontrollgruppe um das 3-fache (RR = 3,22; 95% KI 1,33;7,80). Die Relevanz der Meldungen stieg im Vergleich zur Kontrollgruppe bei schweren Nebenwirkungen um das 4-fache (RR = 3,87; 95% KI 1,29;11,61) und bei unerwarteten Nebenwirkungen um das 5-fache (RR = 5,02; 95% KI 1,33;18,93). Mit Ausnahme der letzten, war in allen Viermonats-Perioden der Nachbeobachtungszeit, ein Anstieg der Melderaten zu verzeichnen.	ja
10	Ribeiro-Vaz et al. 2012 [59] 	N = 16 Zentren (27 Krankenhäuser)  Kontrolle (ohne Hyperlink) n = 5 Zentren (9 Krankenhäuser) Intervention (mit Hyperlink) n = 11 Zentren (18 Krankenhäuser)	31 Monate	.	Bei den Krankenhäusern mit Hyperlink-Zugang stieg der Median der UAW-Meldungen pro Monat deutlich an, nämlich von 2 (0-12) auf 5 Meldungen (1-17). Der Median der UAW-Meldungen pro Monat unter Verwendung des Online-Formulars stieg ebenfalls signifikant an, und zwar von 1 (0-5) vor der Intervention auf 4 (1-17) nach der Intervention.	ja

#### 4.2.4. Bewertung des Verzerrungsrisikos (Risk of Bias Assessment)

Für das Risk of Bias-Assessment wurden zwei verschiedene Tools verwendet. In vier Fällen fand das **RoB 2.0 CRT** Anwendung [60], für sieben Arbeiten wurde das Tool **ROBINS-I** verwendet [38, 39]. Bei einer Studie handelte es sich um eine ökologische Studie (Ribeiro-Vaz et al. 2012 [59]). In der Literatur konnte kein adäquates Risk of Bias Tool für die Bewertung ökologischer Studien recherchiert werden. Für diese Studie wurde deshalb kein RoB-Assessment durchgeführt. Aufgrund des Studiendesigns wurde sie mit einer niedrigen internen Validität bewertet. Die Ergebnisse des RoB-Assessments der übrigen elf Studien werden in zwei Tabellen (siehe Tabelle 6 und Tabelle 7) getrennt nach dem jeweils verwendeten Tool dargestellt.

Tabelle 6 Ergebnisse des Risk of Bias Assessments, RoB 2.0 CRT-I (n=4)

	Randomisation process	Timing of identification or recruitment of participants	Deviations from the intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias
Herdeiro et al. 2012	!	+	+	+	+	!	!
Johansson et al. 2011	+	+	+	+	+	!	!
Lopez-Gonzalez et al. 2015	+	+	+	+	+	!	!
Ribeiro-Vaz et al. 2011	!	+	+	+	+	!	!

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk

Mit dem verwendeten RoB 2.0 CRT-Tool wurde in keiner der vier Studien ein hohes Verzerrungsrisiko (high risk) gefunden. In zwei Studien (Herdeiro et al. 2012, Ribeiro-Vaz et al. 2011) gab es leichte Bedenken hinsichtlich des Randomisierungsprozesses. Bei der Arbeit von Herdeiro et al. 2012 konnten die Signalfragen des RoB-Tools nicht eindeutig beantwortet werden. Es blieben leichte Zweifel hinsichtlich des Randomisierungsprozesses bestehen. Gleiches gilt für die Arbeit von Ribeiro-Vaz et al. 2011. In allen Originalarbeiten wurde ein moderates Risiko (some concerns) bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse (Selection of the reported results) festgestellt. Hier lag bei allen vier Studien eine eher mäßig detaillierte Darstellung der Ergebnisse vor. Dies zeigte sich vor allem in der Berechnung der Melderaten, die teils wenig vergleichbar waren. Herdeiro et al. 2012 gaben die

Reportingrate pro 1000 Ärzte-Jahre an, Johansson et al. 2012 berichtete die Zahl der UAE-Meldungen pro Meldeeinheit, Lopez-Gonzalez et al. 2015 als UAE-Melderate pro 1.000 Ärzte / Jahr und Ribeiro-Vaz et al. 2011 wiederum als Melderate pro 1.000 Apotheker-Monate. So ergab sich für alle vier Originalarbeiten ein moderates Verzerrungsrisiko (some concerns).

Tabelle 7 Ergebnisse des Risk of Bias Assessments, ROBINS-I (n=7)

	Bias due to confounding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall Bias
Biagi et al. 2013	+	!	+	+	+	+	-	-
Cereza et al. 2010	+	+	+	+	+	!	+	!
Gerritsen et al. 2011	+	+	+	+	+	+	+	+
Gony et al. 2010	+	!	+	+	+	!	+	!
Humbert et al. 2018	+	+	+	+	+	+	+	+
Karlsson et al. 2015	+	-	+	-	+	+	+	-
Picard et al. 2015	+	-	-	+	+	+	+	-

+	Low risk
!	Some concerns
-	High risk

Innerhalb der nicht-randomisierten Studien, die mit Hilfe des ROBINS-I-Tools auf ihre interne Validität geprüft wurden, wurden drei Arbeiten mit hohem Verzerrungsrisiko (high risk) bewertet (Biagi et al. 2013, Karlsson et al. 2015 und Picard et al. 2015). Lediglich die Arbeiten von Gerritsen et al. 2011 und Humbert et al. 2018 wurden mit einem niedrigen Verzerrungsrisiko (low risk) bewertet (siehe Tabelle 7).

Bei Biagi et al. 2013, Gony et al. 2010, Karlsson et al. 2015 und Picard et al. 2015 gab es ein moderates bis starkes Verzerrungsrisiko bei der Auswahl der Studienteilnehmer (Bias in selection of the participants into the study). Bei allen vier fielen Interventionsstart und Start der Nachbeobachtungszeit für den Großteil der Teilnehmer nicht zusammen. Um eine mögliche Selektionsverzerrung an dieser Stelle zu korrigieren, wurden von den Autoren keine Anpassungen vorgenommen.

Bei Picard et al. 2015 wurden die Interventionsgruppen nicht klar genug definiert, was dazu führte, dass es sich hier um ein hohes Verzerrungsrisiko handelt (Bias in classification of interventions). Bei Karlsson et al. 2015 kam es zusätzlich zu einer nicht unerheblichen Abweichung von der geplanten Intervention, die über das hinausgeht, was in der üblichen Praxis zu erwarten wäre. Während der Studie kam es im Bereich der Impfstoffe zu einer nennenswerten Abweichung. Die schwedische Arzneimittelbehörde rief insbesondere Schulkrankenschwestern und impfende Ärzte zwischenzeitlich dazu auf, alle Verdachtsfälle in Folge einer Immunisierung zu melden. Dadurch verzeichneten die Autoren einen deutlich höheren Interventionseffekt. Aus Sicht der beiden Reviewerinnen stellt dies eine nennenswerte Abweichung von der ursprünglichen Intervention (Gesetzesänderung: Krankenschwestern in allen Bereichen des Gesundheitssystems werden in den Melder-Pool aufgenommen) dar. In der Rubrik Bias in measurement of outcomes zeigte sich bei Cereza et al. 2010 und Gony et al. 2010 ein mögliches Verzerrungsrisiko, da man davon ausgehen muss, dass die Outcome-Messung möglicherweise beeinflusst wurde. Die Evaluatoren hatten Kenntnis über die Intervention und die Teilnehmenden der Interventionsgruppe. Zuletzt wurde bei Biagi et al. 2013 noch ein nennenswertes Verzerrungsrisiko bei der Auswahl der berichteten Ergebnisse gefunden. In die Analyse flossen lediglich die Daten von zwei der ursprünglich drei beobachteten Regionen ein. Eine Region, Ferrera, musste von den Autoren aufgrund von starkem Confounding von der Analyse ausgeschlossen werden. Dies führt zu der Annahme, dass die Effektschätzung durch die Bildung von Untergruppen verzerrt wurde.

Bei der Studie von Ribeiro-Vaz et al. 2012 handelt es sich nach Angabe der Autoren um eine ökologische Studie. Die Ergebnisse wurden dementsprechend aggregiert auf Zentrumsebene angegeben. Die Zahl der erfassten UAE-Meldungen über den Hyperlink wird nur sehr grob in einer Grafik angegeben, deren Darstellung es nicht erlaubte, exakte Daten zu entnehmen. Dadurch können die Ergebnisse von Ribeiro-Vaz et al. 2012 nicht nachvollziehbar überprüft werden. Für diese Studie wird daher das Verzerrungsrisiko als sehr hoch eingestuft.

Keine der Studien machte genauere Angaben zur Implementierungstreue (engl. implementation fidelity). Durch diese mangelnde Berichtserstattung ist die Bewertung einer möglichen Heterogenität zwischen den Studien erschwert. Ohne eine solche Bewertung konnte nicht festgestellt werden, ob eine fehlende Wirkung auf eine mangelhafte Umsetzung der Intervention oder auf Schwächen bei der Intervention selbst zurückzuführen waren [61].

### 4.3. Identifizierung von Best-Practice-Beispielen für Deutschland: Ergebnisse der Transferabilitätsbewertung

Für die Bewertung der Transferierbarkeit der einzelnen Arbeiten auf Deutschland, wurde zunächst ein **Ländervergleich** vorgenommen. Die eingeschlossenen Studien wurden in **sechs verschiedenen Ländern** durchgeführt, die u.a. auch auf eine unterschiedlich lange PV-Tradition zurückblicken (Frankreich, Italien, Niederlande, Portugal, Schweden und Spanien). Während in den Niederlanden zum Beispiel das erste nationale PV-Zentrum bereits im Jahr 1963 eingerichtet wurde, sind die PV-Aktivitäten in Portugal vergleichsweise jung (Errichtung nationales PV-Zentrum im Jahr 1992). Deutschland liegt hier mit seiner PV-Erfahrung im mittleren Feld. Das erste nationale PV-Zentrum wurde 1978 errichtet.

Ein weiterer wichtiger Aspekt war die Frage, ob das **PV-System zentral oder regional** organisiert ist. In allen betrachteten Ländern, mit Ausnahme von Deutschland, hat sich eine regionale Organisationsstruktur etabliert. In Frankreich beispielsweise, gibt es 31 regionale PV-Zentren, die den jeweiligen Landesregionen zugeordnet sind und vom Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) koordiniert werden. Die UAE-Meldungen gehen grundsätzlich bei der regionalen PV-Stelle ein. Dabei wird nicht unterschieden, ob es sich um eine Meldung durch einen Arzt, Apotheker oder Patienten handelt. Ähnliches gilt für Spanien. Das dezentralisierte spanische PV-System wird von 17 regionalen PV-Zentren getragen, die von der Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) koordiniert werden. Die PV-Zentren sind dabei teils sehr heterogen verteilt. Es gibt sie in Krankenhäusern, Universitäten oder regionalen Gesundheitszentren. Das nationale PV-System in Portugal wurde in den frühen 1990er Jahren zunächst zentral aufgebaut, später erfolgte die Umwandlung in eine geografische Dezentralisierung, da es Vorteile in Bezug auf die Nähe zu den Angehörigen der Gesundheitsberufe versprach. So entstanden insgesamt vier regionale Einheiten, die etablierte und autark agierende wissenschaftliche Zentren sind, die auch proaktiv pharmakoepidemiologische Studien durchführen.

In allen Ländern sind die **Angehörigen der Gesundheitsberufe durch die jeweilige Berufsordnung aufgerufen bzw. dazu verpflichtet, UAs zu melden**. Spätestens seit 2012, durch die EU-Direktive 2010/84/EU sind in allen Ländern Patienten ebenfalls in den Pool der Meldenden aufgenommen [9]. In einigen Ländern wird bis heute noch eine eigene nationale Datenbank geführt und gepflegt. Unabhängig davon senden alle Staaten spätestens seit 2017 alle UAE-Verdachtsfälle per Gesetz an die EudraVigilance-Datenbank und an die weltweite VigiBase-Datenbank der WHO [62]. Eine ausführliche Übersicht über den Ländervergleich findet sich im Anhang 7.

Die länderspezifischen Besonderheiten wurden bei der Transferabilitätsbewertung berücksichtigt. Weiter wurde überprüft, ob der Implementierungsprozess sowie der Interventionsansatz auf das

deutsche PV-System bzw. Gesundheitssystem übertragbar sind. Auch Studien ohne positiven Interventionseffekt wurden in die Transferabilitätsbewertung aufgenommen; es könnte sich bei den Arbeiten dennoch um potenziell erfolgsversprechende Ansätze handeln. Im Anhang 8 in sind die Ergebnisse der Transferabilitätsbewertung ausführlich aufgelistet und nach dem angepassten CICI-Framework dargestellt.

Nach Betrachtung aller Punkte des CICI-Framework lässt sich eine abschließende Bewertung der einzelnen Studien verfassen (siehe Tabelle 8, Auflistung alphabetisch).

*Tabelle 8 Abschließende Bewertung zur Transferabilität ausgewählter Studien (n=12)*

Nr.	Autor	Abschließende Bewertung der Transferabilität	
1	<b>Biagi et al. 2013</b>	Der Ansatz von Biagi et al. könnte auch in Deutschland funktionieren, wenn die Aktivitäten der Landesärztekammern sowie des BfArM/PEI miteinander koordiniert werden. In Deutschland gibt es durch den Rote-Hand-Brief bereits ein ähnliches Format (E-Mail-Verteiler unter allen HCPs), das Awareness steigern soll. Diesen könnte man ausweiten und darüber für die Meldungen von UAWs sensibilisieren.	
2	<b>Cereza et al. 2010</b>	Der Ansatz von Cereza et al. wurde als wenig praktikabel für Deutschland eingestuft. Derart hohe Ausgaben würden vermutlich das Budget der Krankenhäuser übersteigen. Zusätzlich müsste eingehend geprüft werden, ob es formal juristisch in Deutschland erlaubt ist, die Meldung von UAWs zu vergüten.	
3	<b>Gerritsen et al. 2011</b>	Der Ansatz von Gerritsen et al. wurde als sehr gut transferierbar für Deutschland eingestuft. Durch die frühzeitige Bildungsarbeit an der Schnittstelle zwischen theoretischer und praktischer Ausbildung bei angehenden Ärzten könnte der Interventionseffekt auch in Deutschland messbar sein. Diesen Ansatz kann man auch sehr einfach auf die Apothekerschaft anwenden, in dem forciert z.B. während des berufsbegleitenden Unterrichts (BU) das PV-System und dessen Wichtigkeit geschult und aktiv trainiert wird.	
4	<b>Gony et al. 2010</b>	In der Studie von Gony et al. wurde im Grunde eine zusätzliche Personalstelle geschaffen, die die Meldung von UAWs für viele Kliniken übernimmt. Das entspricht, genau genommen, nicht dem ursprünglichen Sinn des Spontanmeldesystems, das jeden einzelnen HCP aufruft, unverzüglich aufgetretene UAWs zu melden. Weiter ist fraglich, ob vergleichbare Personalstellen in Deutschland finanziert werden können. Der Ansatz von Gony et al. wurde als nicht übertragbar ins deutsche System eingestuft.	

Nr.	Autor	Abschließende Bewertung der Transferabilität	
5	<b>Herdeiro et al. 2012</b>	Die Intervention von Herdeiro et al. wurde als wenig transferierbar ins deutsche Gesundheitssystem eingestuft. Durch die teils starke Dissemination der deutschen Gesundheitseinrichtungen/Apotheken wurde der Implementierungsaufwand als (zu) hoch eingestuft. In Deutschland werden Schulungen/Workshops für Ärzte und Apotheker über die Landeskammern und/oder während Fachkongressen angeboten. Die Koordinierung von vor-Ort-Seminaren zum Thema PV kann in Deutschland weder von der AkdÄ/AMK noch vom BfArM flächendeckend angeboten werden.	
6	<b>Humbert et al. 2018</b>	Der Ansatz von Humbert et al. könnte sehr gut und kostengünstig in Deutschland eingeführt werden. Die vereinfachte Meldung über die Webseite der nationalen bzw. regionalen Behörden wäre mit minimalem Aufwand auch in Deutschland zu realisieren. Inwieweit das Angebot angenommen werden würde, lässt sich schwer abschätzen, da aktuell keine Daten vorliegen, wie viele Spontanmeldungen in Deutschland heute schon über das Online-Formular versandt werden oder ob die Mehrheit der Meldungen nach wie vor via Fax oder als E-Mail-Anhang über den bekannten UAW-Meldebogen eingehen.	
7	<b>Johansson et al. 2011</b>	Der Ansatz von Johansson et al. zeigte keinen Anstieg in der Melderate. Es sei zusätzlich erwähnt, dass die Verteilung von Infoblättern (in Papierform) in Deutschland bereits durch die Roten-Hand-Briefe bzw. die AMK-Meldungen etabliert sind und es in Deutschland dennoch ein Under-Reporting gibt. Er wird also nicht für Deutschland empfohlen.	
8	<b>Karlsson et al. 2015</b>	Der von Karlsson et al. untersuchte Ansatz konnte keine Steigerung in der Melderate aufzeigen. Für Deutschland lässt sich die beschriebene Intervention nicht als neuer Ansatz übertragen, da im deutschen PV-System Pflegepersonal bereits zu den meldenden Berufsgruppen zählen.	
9	<b>Lopez-Gonzalez et al. 2015</b>	Der zweiphasige-Schulungsansatz (passiv und aktiv) von Lopez-Gonzalez et al. wurde als gut übertragbar eingestuft. In Deutschland könnten ähnlich geartete Qualitätszirkel für Ärzte und Apotheker über die Landeskammern angeboten werden.	
10	<b>Picard et al. 2015</b>	Der Ansatz von Picard et al. wurde als bedingt transferabel eingestuft. Der Aufbau eines derartigen PV-Netzwerkes gelingt vermutlich besser in einem dezentralen PV-System, wie es in Frankreich zu finden ist. In Deutschland, wo PV zentral gesteuert wird und die AkdÄ/AMK zentrale Rollen einnehmen, würde es schwerfallen ein gleichartiges Netzwerk aufzubauen, da zuvor erst entsprechende Kompetenzzentren deutschlandweit eingerichtet und etabliert werden müssten.	

Nr.	Autor	Abschließende Bewertung der Transferabilität	
11	<b>Ribeiro-Vaz et al. 2011</b>	Der Ansatz von Ribeiro-Vaz et al. unter Apothekern wurde hinsichtlich der Workshops als praktikabel für Deutschland eingestuft. Die Workshops könnten von den Landesapothekerkammern in das jährliche Curriculum aufgenommen werden. Gerade der interaktive Ansatz wurde als vielversprechend bewertet. Gleiches gilt für die Ärzteschaft.	●○○
12	<b>Ribeiro-Vaz et al. 2012</b>	Die Studie von Ribeiro-Vaz et al. wurde als sehr gut übertragbar ins deutsche System eingestuft. Mit zunehmender Digitalisierung, gerade im stationären Bereich (Elektronische Patientenakte, etc.) könnte die Verlinkung zum UAW-Meldeformular zu einer kostengünstigen und effektiven Überwindung von Schnittstellen beitragen.	●○○

#### 4.3.1. Zusammenfassung der Transferabilitätsbewertung

Die folgenden sechs Originalarbeiten konnten in ihren Ansätzen und Implementierungskonzepten als **mögliche Best-Practice-Beispiele für Deutschland** identifiziert werden (siehe Tabelle 9). (Anmerkung: Die Auflistung erfolgt alphabetisch und lässt keine Rückschlüsse auf eine etwaige Platzierung zu):

*Tabelle 9 Übersicht Best-Practice Beispiele für Deutschland (n=6)*

<b>Nr.</b>	<b>Autor*in und Jahr</b>	<b>Art der Intervention</b>	<b>Nähere Beschreibung der Intervention</b>	<b>Adressierte Berufsgruppe</b>
1	<b>Biagi et al. 2013</b>	Schulung / Training	Intervention (Phase 2): monatliche Versendung einer E-Mail an alle Studienteilnehmer, einschließlich eines kurzen Newsletters zur Arzneimittelsicherheit und eines Formulars zur Meldung von UAW	Ärzte
2	<b>Gerritsen et al. 2011</b>	Schulung / Training	Praxisbezogenes Pharmakovigilanz-Training als Teil des berufsbegleitenden Unterrichts für angehende Allgemeinmediziner an der Erasmus MC, medizinischen Universität, Rotterdam	Ärzte
3	<b>Humbert et al. 2018</b>	Änderung im Meldesystem	Ein vereinfachtes Online-Meldeformular (Reduktion der notwendigen Angaben auf ein Minimum), das über die Webseite der regionalen PV-Behörde aufrufbar war.	Ärzte
4	<b>Lopez-Gonzalez et al. 2015</b>	Schulung / Training	Die pädagogische Intervention bestand aus zwei sich ergänzenden Ansätzen - einem aktiven (Gruppensitzungen) und einem passiven (Lehrmaterial, Berichtsformular)	Ärzte
5	<b>Ribeiro-Vaz et al. 2011</b>	Schulung / Training	Workshop Intervention: einstündiges Seminar mit Einführung in Pharmakovigilanz, Anleitung zum Ausfüllen der UAW-Meldebögen, Diskussion eines praktischen Falls Telefoninterview: 4-12-minütiges Gespräch, anschließend Zusendung von Info- und Hilfsmaterialien	Apotheker
6	<b>Ribeiro-Vaz et al. 2012</b>	Änderung im Meldesystem	Implementierung eines Hyperlinks zu einem Online-Formular für die Meldung von UAW (Teil der Website des Northern Pharmacovigilance Centre) in die elektronischen Patientenakten oder auf die Desktops der Krankenhauscomputer	Gesamtes Krankenhauspersonal

Wie aus Tabelle 9 hervorgeht, scheint ein bildungsbezogener Ansatz sehr erfolgversprechend zu sein. Als weiterer möglicher Ansatzpunkt zur Verbesserung der UAE-Melderaten in Deutschland ist eine Änderung im Meldesystem. Bei der genauen Ausgestaltung beider Interventionen gilt es darauf zu achten, adressatengerechte Methoden zu wählen.

#### 4.4. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting bei Kinderarzneimitteln: Ergebnisse der bundesweiten Befragung von Apothekern und Kinderärzten

##### 4.4.1. Ergebnisse der Online-Umfrage unter Apothekern und Kinder- und Jugendärzten

###### 4.4.1.1. Rücklauquote und Beschreibung der Teilnehmer

Die Online-Umfrage war vom 01.09. bis zum 30.11.2021 über einen öffentlichen Link und/oder QR-Code aufrufbar. Von den 201 Teilnehmern, die die Umfrage gestartet hatten, hatten 129 die Umfrage mindestens bis zum ersten Absatz Knowledge bearbeitet. Das entspricht einer Teilnehmerquote von 64%. Davon waren 60% weiblich (n=77) und 24% männlich (n=31). Mit einer deutlichen Mehrheit von 88% haben an der Befragung Apotheker teilgenommen. Der Anteil der Kinder –und Jugendärzte war mit 12% (n=15) vergleichsweise gering. Eine nähere Beschreibung der Teilnehmer findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10 Merkmale der Teilnehmer (N=129)

	Apotheker		Ärzte		Gesamt	
	N	%	N	%	N	%
<b>Beruf</b>	114	88%	15	12%	129	100%
<b>Geschlecht</b>						
weiblich	70	54%	7	5%	77	60%
männlich	27	21%	4	3%	31	24%
nicht beantwortet	17	13%	4	3%	21	16%
<b>Alter</b>						
20 bis 29 Jahre	16	12%	-	-	16	12%
30 bis 39 Jahre	38	30%	3	2%	41	32%
40 bis 49 Jahre	17	13%	3	2%	20	16%
50 bis 59 Jahre	19	15%	4	3%	23	18%
60 oder älter	8	6%	3	2%	11	9%
fehlend	16	12%	2	2%	18	14%
<b>Berufserfahrung</b>						
weniger als 3 Jahre	14	11%	2	2%	16	12%
4-6 Jahre	16	12%	-	-	16	12%
7-12 Jahre	27	21%	1	0%	28	22%
13-18 Jahre	9	7%	2	2%	11	9%
19 und länger	33	26%	8	6%	41	32%
fehlend	15	12%	2	2%	17	13%
<b>Patientenkontakt</b>						
ja	43	33%	13	10%	56	43%
teils / teils	24	19%	1	1%	25	19%
nein	46	36%	1	1%	47	36%
fehlend	1	1%	-	-	1	1%

Von den 114 Apothekern arbeitete knapp die Hälfte (n=52; 46%) zum Zeitpunkt der Befragung in einer Krankenhausapotheke. Etwa ein Viertel (n=30; 26%) übte seine Tätigkeit in einer Offizin-Apotheke aus. Etwas mehr als ein Drittel (n=43; 38%) hatte zum Zeitpunkt der Befragung regelmäßigen Patientenkontakt, 24 Teilnehmer hin und wieder (21%) und wiederum 40% (n=46) verneinte diese Frage. 9% (n=10) waren in der Industrie und 7% (n=8) in anderen Einrichtungen (=Sonstiges: Außeruniversitäre Forschungseinrichtung, Kinderklinik, Sterillabor, Verlag, Wissenschaft)) tätig.

77% (n=88) der Apotheker hatten eine oder mehrere Zusatzqualifikationen; 26 gaben an, keinen zusätzlichen Titel zu führen. Ein großer Anteil unter ihnen führte den Fachapothekertitel Klinische Pharmazie (n=47). Dreizehn Teilnehmer gaben unter Sonstiges diverse Zertifikate oder Weiterbildungen an (siehe Tabelle 11).

*Tabelle 11 Zusatzqualifikationen der befragten Apotheker\*\**

	<b>N</b>
Allgemeinpharmazie	11
Klinische Pharmazie	47
Arzneimittelinformation	6
Öffentliches Gesundheitswesen	1
keinen	26
fehlend	13
Sonstiges:	14
AMTS Zertifikat	1
ABS-Experte	1
Clinical Pharmacy Kurs Uni Tübingen	1
Geriatrische Pharmazie	3
Infektiologie	2
Medikationsmanagement im KH	3
Palliativ Pharmazie	1
Pharmakovigilanzmanager	1
Pharmazeutische Analytik	1
<b>** Mehrfachnennungen waren möglich</b>	

Die meisten der teilnehmenden Apotheker (n=18) übten ihre Tätigkeit in Nordrhein-Westfalen aus. Gefolgt von Hessen (n=14) und Baden-Württemberg (n=13). Schleswig-Holstein und Brandenburg waren mit jeweils einem Teilnehmer eher schwach vertreten. Kein Teilnehmer stammte aus den übrigen vier Bundesländern Thüringen, Saarland, Bremen oder Hamburg (siehe hierzu auch Abbildung 16 im Anhang 9).

Von den Ärzten (n=15) der Umfrage waren zwei Drittel in einer Kinderarztpraxis tätig (n=10). Aus den Tätigkeitsbereichen Kommunales Krankenhaus, Universitätsklinikum/Maximalversorger und Forschung kam jeweils ein Teilnehmer (siehe Tabelle 12).

*Tabelle 12 Übersicht der Arbeitsstätten in den die befragten Ärzte tätig sind (n=15)*

	<b>N</b>
Kommunales Krankenhaus	1
Universitätsklinik / Maximalversorger	1
Kinderarztpraxis	10
Forschung	1
fehlend	2

13 Ärzte machten Angaben zu ihrer Zusatzqualifikation. Der Großteil (n=12) führte den Facharzt Kinder- und Jugendmedizin; es gab einen Allgemeinmediziner.

Ein Drittel (n=5) der befragten Ärzte übte seine/ihre Tätigkeit in Nordrhein-Westfalen aus. Ein Fünftel (n=3) in Baden-Württemberg (siehe hierzu auch Abbildung 17 im Anhang 9).

#### 4.4.1.2. Rubrik Knowledge

In der ersten Rubrik Knowledge wurde Wissen und Kenntnisstand über Pharmakovigilanz und das Spontanmeldesystem im Allgemeinen abgefragt.

Frage 1 „Welchen Zweck erfüllt Pharmakovigilanz“ wurde von der Mehrheit der Befragten richtig beantwortet (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 1 (n=129)

#### Frage 1: welchen Zweck erfüllt Pharmakovigilanz? Was ist Pharmakovigilanz?

	Trifft zu	Trifft nicht zu	Keine Ahnung	keine Angabe
Pharmakovigilanz ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen.	93% (120)	2% (3)	1% (1)	4% (5)
Sie trägt langfristig zu einer besseren Patientensicherheit bei.	94% (121)	2% (3)	1% (1)	3% (4)
Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist Bestandteil von Pharmakovigilanz.	85% (110)	5% (6)	6% (8)	4% (5)
Pharmakovigilanz endet, sobald ein Arzneimittel 10 Jahre nach der Zulassung immer noch als „sicher“ bezeichnet wird.	2% (2)	81% (104)	12% (15)	6% (8)

Die grün hinterlegten Flächen repräsentieren die korrekte Antwort.

Bei der zweiten Frage, in der die Teilnehmer gebeten wurden, zu benennen, welche UAWs in Deutschland gemeldet werden sollten, wurden die Fragen überwiegend korrekt beantwortet (siehe Tabelle 14).

Tabelle 14 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 2 (n=129)

#### Frage 2: Was aus der folgenden Liste sollte in Deutschland gemeldet werden?

	Trifft zu	Trifft nicht zu	Keine Ahnung	keine Angabe
Schwerwiegende UAWs	90% (116)	4% (5)	(0)	6% (8)
Leichte UAWs	63% (81)	26% (34)	4% (5)	7% (9)
Schwerwiegende aber bereits bekannte UAWs	84% (108)	8% (10)	2% (3)	6% (8)
UAWs, die bei neu zugelassenen Medikamenten auftreten	91% (117)	4% (5)	(0)	5% (7)
UAWs, die während eines Off-label-Use auftreten	81% (105)	8% (10)	3% (4)	8% (10)
Fälle von Impfkomplicationen	89% (115)	5% (7)	(0)	5% (7)

**Frage 2: Was aus der folgenden Liste sollte in Deutschland gemeldet werden?**

	Trifft zu	Trifft nicht zu	Keine Ahnung	keine Angabe
Fälle von Impfreaktionen	60% (77)	33% (43)	2% (3)	5% (6)
UAWs, die nach der Anwendung von Blutprodukten auftreten	88% (114)	5% (6)	2% (2)	5% (7)
Medikationsfehler	56% (72)	34% (44)	4% (5)	6% (8)
Fälle von Arzneimittel-Missbrauch	65% (84)	25% (32)	4% (5)	6% (8)
UAWs, die durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten	85% (109)	8% (10)	3% (4)	5% (6)
Mangelnde Wirkung eines Arzneimittels	74% (96)	12% (16)	8% (10)	5% (7)

Die grün hinterlegten Flächen repräsentieren die korrekte Antwort.

Frage 3 fragte nach dem Sinn von UAW-Verdachtsmeldungen. Auch hier hatten die Befragten überwiegend die richtigen Antworten abgegeben (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 3 (n=129)

**Frage 3: Wozu dient die Meldung von UAW-Verdachtsfällen?**

Die spontane Verdachtsmeldung...	Trifft zu	Trifft nicht zu	Keine Ahnung	keine Angabe
... liefert Hinweise auf seltene, bislang unbekannte Nebenwirkungen.	92% (119)	4% (5)	(0)	4% (5)
... schützt den Pharmahersteller rechtlich vor Schadensersatzklagen.	8% (10)	74% (96)	12% (15)	6% (8)
... gibt Hinweise auf die Erhöhung der Häufigkeit von bereits bekannten Nebenwirkungen.	91% (117)	4% (5)	1% (1)	5% (6)
... führt zur Aufdeckung von Häufungen von Nebenwirkungen, die auf Qualitätsmängel zurück zu führen sind.	76% (98)	13% (17)	6% (8)	5% (6)
... gibt Hinweise auf Veränderungen der Art und Schwere bekannter Nebenwirkungen.	91% (117)	5% (6)	(0)	5% (6)

Die grün hinterlegten Flächen repräsentieren die korrekte Antwort.

Auch wussten beinahe alle in Frage 4 wie die Meldungen von UAWs in Deutschland geregelt ist (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 4 (n=129)

**Frage 4: Wie ist die Meldung von UAWs in Deutschland geregelt?**

	Trifft zu	Trifft nicht zu	Keine Ahnung	keine Angabe
Die Meldung von UAWs ist eine berufsrechtliche Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte	85% (110)	7% (9)	3% (4)	5% (6)
Die Meldung von UAWs ist eine berufsrechtliche Verpflichtung für Apothekerinnen und Apotheker	86% (111)	9% (11)	2% (2)	4% (5)
Patienten können selbstständig UAWs melden.	80% (103)	11% (14)	5% (6)	5% (6)

Die grün hinterlegten Flächen repräsentieren die korrekte Antwort.

58% (Apotheker n=71, Ärzte n=4) der Befragten informieren sich laut eigener Angabe regelmäßig zu Themen der Pharmakovigilanz (Frage 5). Etwas mehr als ein Drittel (n=49; 38%) informierte sich nicht regelmäßig, 4% (n=5) gaben keine Auskunft darüber. Für die, die sich regelmäßig informieren, gab es zwei zusätzliche Fragen (Frage 6 und 7), die näher nach dem Informationsverhalten fragten.

Von den 75 Teilnehmern informierten sich 63% (n=47) wöchentlich, 13% (n=10) täglich und 15% (n=11) monatlich. Sieben Teilnehmer (9%) nutzten die Möglichkeit unter der Rubrik Sonstiges nähere Angaben zu machen: AMK-Meldungen (Anmerkung: diese erscheinen einmal wöchentlich in den Fachzeitschriften (Deutsche Apothekerzeitung oder Pharmazeutische Zeitung)); ca. alle 2 bis 3 Monate; quartalsweise; unregelmäßig; bei Anlass / neues Medikament / neue Nebenwirkungen; täglich: Arbeitstätigkeit in einer Pharmakovigilanzabteilung eines Pharmaherstellers.

Für die Teilnehmer (n=75), die angaben sich regelmäßig zu Themen der Pharmakovigilanz zu informieren, ging es weiter mit Frage 7, die nach den am häufigsten genutzten Informationsquellen fragte. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. Die drei häufigsten Antworten waren 1. Rote-Hand-Brief (n=69) 2. AMK-Meldungen in der DAZ/PZ (n=67) und 3. BfArM Bulletin AMTS (n=44). Alle Antworten finden sich in Tabelle 22 im Anhang 9.

Für alle Teilnehmer der Umfrage ging es mit Frage 8 weiter. Hier wurde gefragt, wer beruflich in einem Pharmakovigilanz-Team oder ähnlichem tätig ist. Dies verneinten 110 (85%). 9% (n=11) bejahten diese Frage. Fünf (4%) haben ihre Tätigkeit näher spezifiziert: Arbeitstätigkeit in einer Pharmakovigilanz-Abteilung eines Pharmaherstellers; Lehrauftrag Pharmakovigilanz FH (Fachhochschule); Mitglied AMTS-Team (Arzneimitteltherapiesicherheit) und AMK (Arzneimittelkommission); Stationsapotheker - Übernahme der UAW-Meldung; Verantwortlich für die Etablierung eines Pharmakovigilanzsystems in einer Uniklinik, noch in den Kinderschuhen (früher Industrie).

Die letzte Frage der ersten Rubrik Knowledge fragte, ob und in wieweit einschlägige Begriffe aus dem Bereich der Pharmakovigilanz bekannt sind. Tabelle 17 zeigt die Antworten aus Frage 9.

Tabelle 17 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 9 (n=129)

**Frage 9: Bitte geben Sie nachfolgend an, welchen der aufgelisteten Begriffe Sie schon einmal gehört haben oder Ihnen vertraut sind?**

	<b>Noch nie davon gehört</b>	<b>Ich habe schon davon gehört, bin aber nicht vertraut damit</b>	<b>Ich habe schon davon gehört und bin vertraut damit</b>	<b>Nicht beantwortet</b>
EudraVigilance	36% (46)	36% (47)	23% (29)	5% (7)
VigiBase	65% (84)	25% (32)	5% (6)	5% (7)
Uppsala Monitoring Centre, Schweden	65% (84)	22% (28)	7% (9)	6% (8)
Umgedrehtes Schwarzes Dreieck	20% (26)	16% (21)	58% (75)	5% (7)
www.nebenwirkungen.pei.de	37% (48)	33% (43)	23% (30)	6% (8)
Good Vigilance Practice (GVP)	51% (66)	30% (39)	13% (17)	5% (7)

#### 4.4.1.2.1. Zusammenfassung Rubrik Knowledge

In der Rubrik Knowledge lässt sich zusammenfassend sagen, dass die befragten Teilnehmer mehrheitlich über ein ausreichendes Wissen über den Sinn und Zweck von Pharmakovigilanz verfügen. Ebenso ist bekannt, welche Arten von unerwünschten Arzneimittelereignissen meldewürdig sind (Ausnahme: Unterscheidung Impfreaktion vs. Impfkompikation und die Meldung über eine mangelnde Wirkung eines Arzneimittels). Auch informiert sich mehr als die Hälfte der Apotheker und Ärzte regelmäßig über aktuelle Pharmakovigilanzaktivitäten, so wie sie auch wissen, wer in Deutschland zum Pool der meldenden (Berufs-)gruppen gehört. Der Rote Hand Brief und die AMK-Meldungen sind die am häufigsten genannten Informationsquellen. Einzig bei den internationalen PV-Organen (EudraVigilance-Datenbank, Uppsala Monitoring etc.) zeigten sich größere Wissenslücken.

#### 4.4.1.3. Rubrik Attitude

In der zweiten Rubrik Attitude wurde in drei geschlossenen Fragen und drei offenen Fragen nach der persönlichen Einstellung zu verschiedenen Aussagen gefragt. In Frage 10 wurden die Teilnehmer gebeten, sieben Aussagen entweder zuzustimmen oder abzulehnen (5-Punkt-Likert-Skala; „Stimme gar nicht zu“ bis „Stimme voll und ganz zu“). Abbildung 6 zeigt Ergebnisse der ersten drei Aussagen.

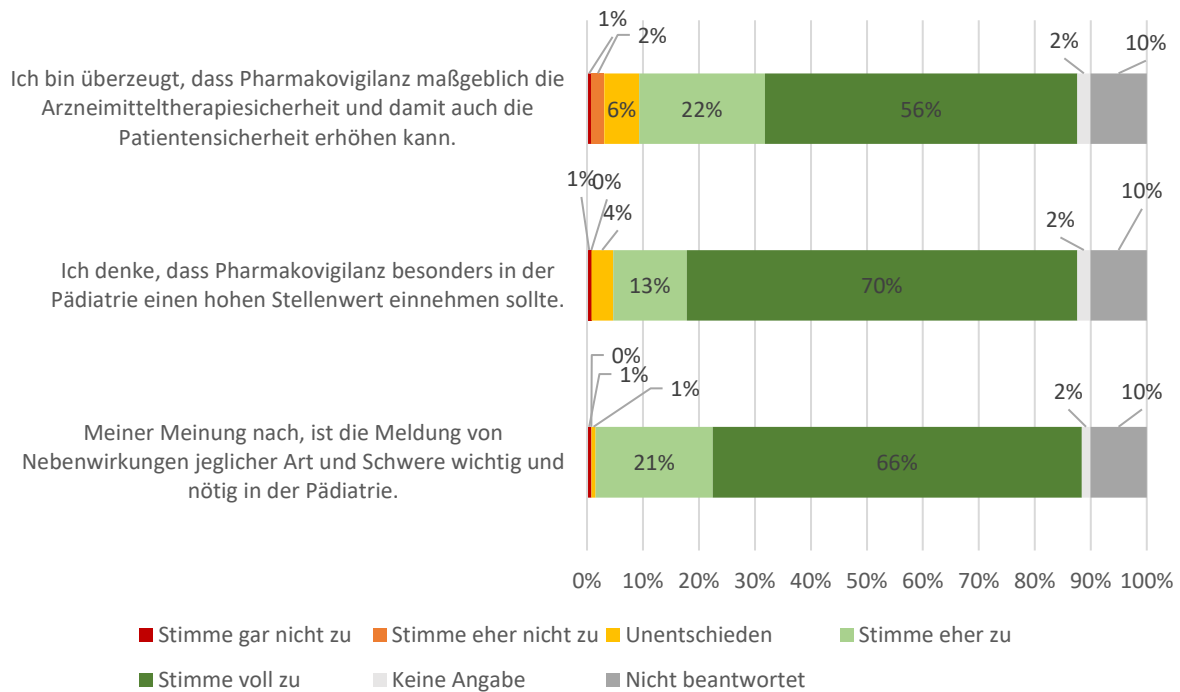


Abbildung 6 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 10, Teil 1 (n=129)

Die Mehrheit der Befragten ist davon überzeugt, dass Pharmakovigilanz einen maßgeblichen Anteil zur Verbesserung und Erhöhung der AMTS und Patientensicherheit beiträgt. Sie sollte ebenfalls besonders in der Pädiatrie einen hohen Stellenwert einnehmen und es sollten ausnahmslos alle UAWs gemeldet werden.

In Abbildung 7 sind die Antworten der übrigen vier Aussagen dargestellt.



Abbildung 7 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 10, Teil 2 (n=129)

Bei dem Thema Vertrauen in die Sicherheit von in Deutschland zugelassenen Medikamenten zeigte sich ein divergentes Bild. 14% vertrauen nicht grundsätzlich darauf. Diese Zahl steht gegenüber 56%, die (volles) Vertrauen in die Sicherheit von in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln haben. Einigkeit herrschte wieder darüber, dass die Befragten der Meinung waren, dass die UAE-Spontanmelderate in der Pädiatrie gesteigert werden muss. Etwa drei Viertel waren der Meinung, dass UAEs bei Kindern nicht vollumfänglich gemeldet werden, oder nicht erkannt werden.

An dieser Stelle konnten über zwei freie Textfelder nähere Angaben zu dem zuvor abgefragten gemacht werden. Bei der Frage „Falls Sie denken, dass UAWs nicht erkannt werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?“ nutzten 70 Teilnehmer die Möglichkeit ihre Ansichten näher zu erläutern. Die 70 Zitate wurden zu 131 Codings zusammengefasst. Tabelle 18 zeigt die fünf häufigsten Antworten. Eine Gesamtübersicht der Antworten befindet sich in Tabelle 24 im Anhang 9.

Tabelle 18 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 10b

**Frage 10b: Falls Sie denken, dass UAWs nicht erkannt werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?**

	<b>Anzahl Codings</b>
1. mangelnde Kommunikation (erschwerter Kommunikation / Elternseitig / Patientenseitig)	26
2. mangelndes Wissen (Meldetool)	25
3. UAWs zu unspezifisch bei Kindern	15
4. Kausalität fragwürdig	12
5. Zeitmangel	12

Für die meisten liegt es an der Kommunikation mit Eltern / Patienten.

*„Bei Kindern ist es schwierig eine Aussage des Kindes zu bekommen, wenn Nebenwirkungen nicht eindeutig sichtbar sind“ (Fragebogen Nr. 337)*

*„Kleinkinder und Babys können oft die Symptome nicht beschreiben, UAW ähneln vielleicht Erkrankungen, die die Kinder oft haben (Magen-Darm-Infekt o.ä.)“ (Fragebogen Nr. 361).*

Fast genauso häufig gaben die Befragten mangelndes pharmakologisches Hintergrundwissen als Grund an.

*„zu wenige Kenntnisse über mögliche UAWs einzelner Medikamente, bei komplexer Polymedikation Schwierigkeiten alle möglichen UAWs im Blick zu haben, mangelnde Zeit für ausreichende Recherche, häufiger Off-Label use und somit mangelnde Studien und mangelnde Erfahrung zu UAWs bei Kindern“ (Fragebogen Nr. 319).*

Bei der Frage „Falls Sie denken, dass UAWs nicht ausreichend gemeldet werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?“ gaben 84 der Befragten eine nähere Erklärung ab. Die 84 Zitate konnten zu 178 Codings zusammengefasst werden. In Tabelle 19 sind die Top 5 Antworten aufgelistet. Die vollständige Auflistung findet sich in Tabelle 23 im Anhang 9.

Tabelle 19 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 10a

**Frage 10a: Falls Sie denken, dass UAWs nicht ausreichend gemeldet werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?**

	<b>Anzahl Codings</b>
1. Zeitmangel	31
2. mangelndes Wissen (Meldepflicht / Meldewürdigkeit / Patienten)	30
3. zu viel Aufwand (allgemein, bürokratisch, zeitlich, zu kompliziert)	28
4. mangelndes Verständnis/Bewusstsein über Bedeutsamkeit	21
5. UAWs werden nicht erkannt (Zusammenhang unklar)	15

Die drei am häufigsten genannten Gründe sind der Mangel an Zeit sowie mangelndes Wissen bezüglich der Meldepflicht / Meldewürdigkeit und der als (zu) groß empfundene Aufwand, den eine Meldung mit sich bringt.

*„Wird nicht erkannt, Meldebögen nicht bekannt, wird als zu viel Aufwand empfunden, bei bereits bekannten Unwissenheit, dass trotzdem Informationen über Häufigkeit wichtig sind“ (Fragebogen Nr.*

*518)*

In der nächsten Frage (Frage 11) wurde nach Gründen gefragt, weshalb aus Sicht der Teilnehmer Pharmakovigilanz in der Pädiatrie / bei Kinderarzneimitteln wichtig ist (siehe Abbildung 8).

Pharmakovigilanz in der Pädiatrie / bei Kinderarzneimitteln ist wichtig, weil...

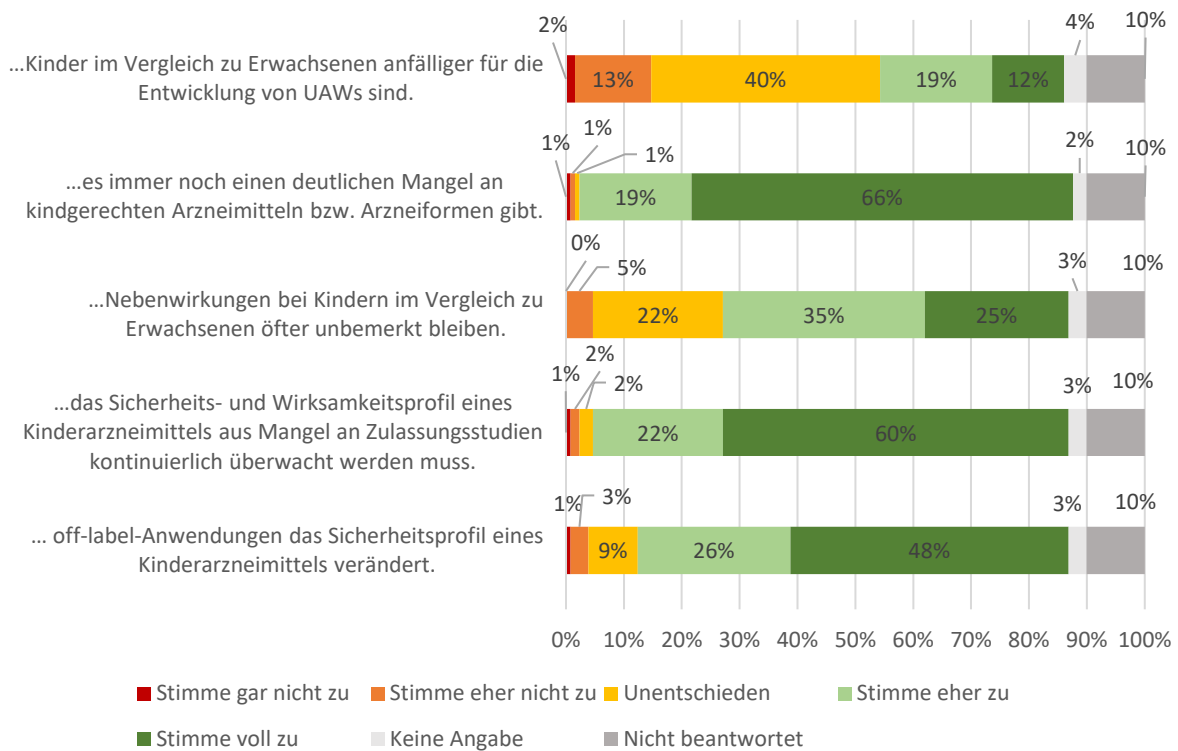


Abbildung 8 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 11 (n=129)

Ob Kinder anfälliger für UAWs sind, war für 40% der Befragten nicht eindeutig zu benennen („Unentschieden“). Die Mehrheit der Teilnehmer ist der Meinung, dass es immer noch einen deutlichen Mangel an kindgerechten Arzneimitteln bzw. Arzneiformen gibt und dass UAWs bei Kindern öfter unbemerkt bleiben. Starken Zuspruch, hatte die Aussage, dass das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil eines Kinderarzneimittels aus Mangel an Zulassungsstudien kontinuierlich überwacht werden müsse. Ebenso, ist die Mehrheit der Befragten überzeugt, dass off-label-Anwendungen das Sicherheitsprofil eines Kinderarzneimittels verändern.

Die anschließende offene Frage („Falls der Ihrer Meinung nach treffendste Grund für die Wichtigkeit von Pharmakovigilanz in der Pädiatrie hier nicht genannt wurde, was wäre dieser?“ Frage 11a) nutzen zehn Teilnehmer und machten nähere Angaben. Aus den zehn Zitaten konnten 15 Codings abgeleitet werden (siehe Tabelle 25 im Anhang 9).

Als häufigster Grund wurden die Stoffwechselbesonderheiten bei Kindern genannt (n=5).

*„Durch die vielen Veränderungen gibt es immer nur kleine Subgruppen innerhalb der Kinder- und Jugendlichen“ (Fragebogen Nr.120)*

Dreimal nannten die Befragten, dass Kinder ein erhöhtes Schutzbedürfnis haben.

*„Kinder gehören zur Gruppe der besonders Schutz und Fürsorge bedürftigen ohne wirkliche Zuspreecher, geschweige denn Lobby in diesem Land“ (Fragebogen Nr. 343)*

Die letzte Frage in der Rubrik Attitude, fragte danach, wer nach Meinung der Befragten verantwortlich für die Meldung von UAWs ist. Hier waren Mehrfachnennungen möglich. 88% (n=113) stimmten für die Ärzte, 82% (n=106) für die Berufsgruppe Apotheker und 55% (n=71) sahen das Pflegepersonal in der Pflicht. Weniger als die Hälfte (41%; n=53) sprachen den Patienten eine verantwortliche Rolle zu.

#### 4.4.1.3.1. Zusammenfassung Rubrik Attitude

Die Antworten aus der Rubrik Attitude zeigen auf, dass die Umfrageteilnehmer durchaus ein Bewusstsein für die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit von UAE-Meldungen bei pädiatrisch eingesetzten Arzneimitteln haben. Die Mehrheit begrüßt die intensive und flächendeckende Spontanmeldung von UAEs, auch vor dem Aspekt einer gesteigerten Arzneimitteltherapiesicherheit. Denn Pharmakovigilanz in der Pädiatrie sei vor allem wegen der vielen off-label-Anwendungen wichtig, da sie das Sicherheitsprofil eines Arzneimittels (auch aus Mangel an Zulassungsstudien) verändern können. Ebenso herrscht aus Sicht der Befragten ein immer noch zu großer Bedarf an kindgerechten Arzneiformen. Die Entstehung sowie auch die Identifizierung von UAEs bei Kindern ist im Vergleich zu Erwachsenen komplexer. Die Hälfte der Befragten geht zusätzlich davon aus, dass UAEs in der Kinder- und Jugendmedizin weder vollumfänglich erkannt noch gemeldet werden. Als häufigste Gründe dafür wurden neben einer erschwerten/mangelnden Kommunikation mit den Eltern bzw. Kindern auch Zeitmangel, mangelndes (pharmakologisches) Wissen und zu viel Aufwand genannt. Eine Steigerung der Melderate wird von etwa Dreiviertel erwünscht. Etwas mehr als die Hälfte verlässt sich darauf, dass in Deutschland zugelassene Arzneimittel ausreichend geprüft und sicher sind. Für die Meldung verantwortlich sieht eine deutliche Mehrheit die Ärzte- und Apothekerschaft.

#### 4.4.1.4. Rubrik Practice

In der dritten Rubrik Practice wurde das Verhalten der Umfrageteilnehmer im Alltag näher beleuchtet. Die Rubrik startete mit der Frage, ob von den Teilnehmern schon einmal eine UAE beobachtet wurde. Dies bejahten 78% (n=101). 70% (n=90) haben bereits einmal eine UAE gemeldet, etwa ein fünftel (n=24) bisher nicht. An dieser Stelle gab es eine Filterfrage. Für jene, die bereits eine UAE gemeldet hatten, wurde weitergefragt, über welchen Meldeweg sie die Meldung vorgenommen haben. Als häufigster Meldeweg wurde über die Homepage angegeben (n=33). Gefolgt von 30% (n=27), die die UAE per E-Mail gemeldet haben. Etwa ein Viertel (n=23) nutzte ein Faxgerät. Nur wenige (n=5) meldeten via Telefon.

Zu den am häufigsten genannten Meldestellen zählen die Arzneimittelkommission der Apotheker (AMK) (Apotheker n=55, Ärzte n=0), der Pharmazeutische Hersteller (Apotheker n=46, Ärzte n=4) und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) (Apotheker n=36, Ärzte n=5). Ein paar (Apotheker n=9, Ärzte n=3) melden an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), oder an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (Apotheker n=3, Ärzte n=5), zwei an Embryotox.de (Apotheker n=2, Ärzte n=0) und einer an die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) (Apotheker n=1, Ärzte n=0). Unter Sonstiges wurden noch weitere Meldeadressen angegeben: den Amtsapotheker, das Landesamt für Gesundheit und Soziales Mecklenburg-Vorpommern (LAGuS MV), die Landesbehörde sowie das Regierungspräsidium (RP).

Von den 90 Teilnehmern, die schon einmal eine UAE gemeldet haben, haben 39 bisher ein bis drei Mal in ihrem Berufsleben eine UAE gemeldet. Knapp ein Drittel (n=28) gaben an, etwa vier bis sechs Mal eine Spontanmeldung vorgenommen zu haben. Sechs der Befragten haben sieben bis neun Mal und 15 Personen mehr als zehn Mal im Laufe ihres Berufslebens eine UAE gemeldet.

Jene Teilnehmer, die noch keine UAE gemeldet haben (n=25) wurden gebeten, Gründe zu nennen, warum sie bisher noch keine UAE gemeldet haben. Die meisten gaben an, bisher keine UAE beobachtet zu haben (n=10) und/oder zu wenig Informationen über den Patienten gehabt zu haben (n=9). Etwa ein Viertel (n=6) war sich nicht sicher bezüglich der Meldewürdigkeit der UAE. Für drei Personen war der bürokratische Aufwand zu groß. Keiner gab an, aus Zeitmangel, Unwissenheit über das Meldeprozedere oder wegen fehlender Sinnhaftigkeit nicht zu melden. Die Tabelle mit allen Antworten aus Frage 18 findet sich in Tabelle 26 im Anhang 9.

In der vorletzten Frage 19 dieser Rubrik, wurden die Teilnehmer noch einmal nach ihrer Zustimmung bzw. Meinung zu neun Aussagen gebeten. Die Antworten werden im Folgenden sortiert nach inhaltlicher Zugehörigkeit berichtet.

Im **Umgang mit UAEs** fühlte sich laut eigener Aussage nur ein kleiner Teil von 15% der Befragten unsicher; etwas weniger als die Hälfte fühlte sich sicher. 30% gab an, dass sie eine **UAE erkennen**, wenn sie sie sehen. Etwa ein Drittel ist unentschieden. Beim Rest herrscht hier Unsicherheit. (siehe Abbildung 9).

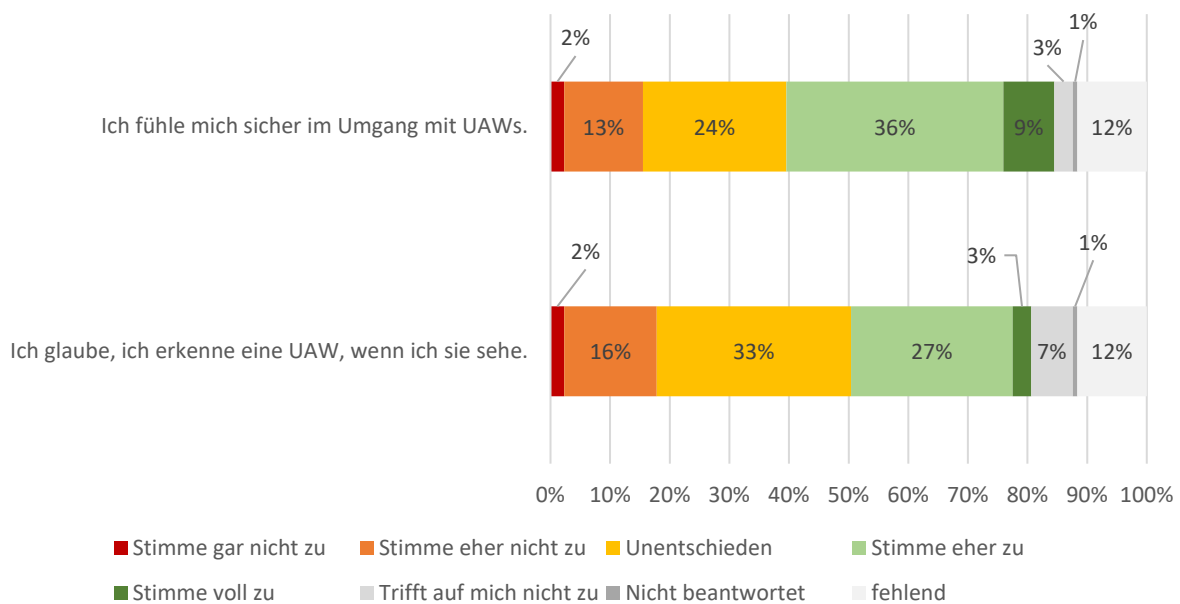


Abbildung 9 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 1 (n=129)

Für die meisten Teilnehmer mit klinischer Praxis nimmt die Aufklärung über und Erfragung nach UAE einen großen Stellenwert im Alltag ein. Etwa ein Drittel gab an, dass dies auf sie nicht zuträfe. Bei den übrigen Befragten, gab knapp die Hälfte an, aktiv nach möglichen Allergien zu fragen und sich Zeit zu nehmen, die richtige Anwendung eines Arzneimittels zu erklären. Knapp ein Drittel klärt zusätzlich ihre Patienten/Kunden aktiv über mögliche Nebenwirkungen auf (siehe Abbildung 10).

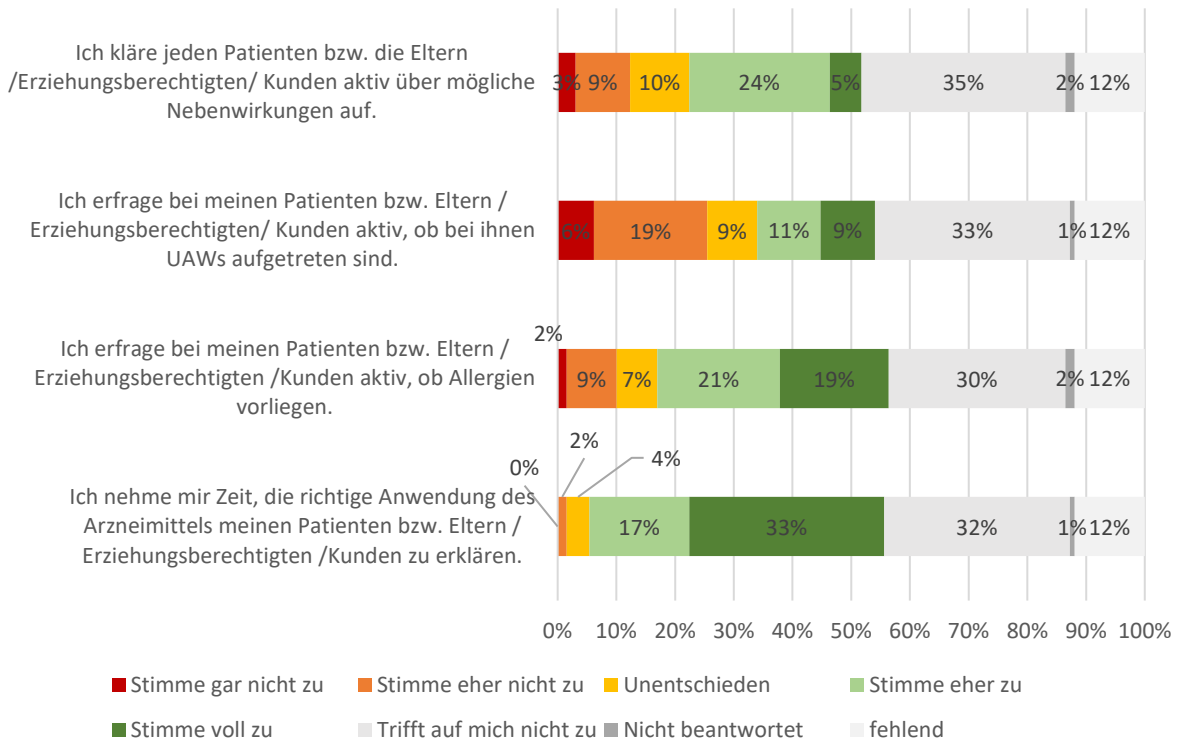


Abbildung 10 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 2 (n=129)

Mit dem aktuellen Meldeverfahren sind 63% zufrieden und finden es praktikabel. Knapp die Hälfte (47%) erachtet die zur Verfügung stehenden Kommunikationskanäle als angemessen (siehe Abbildung 11).

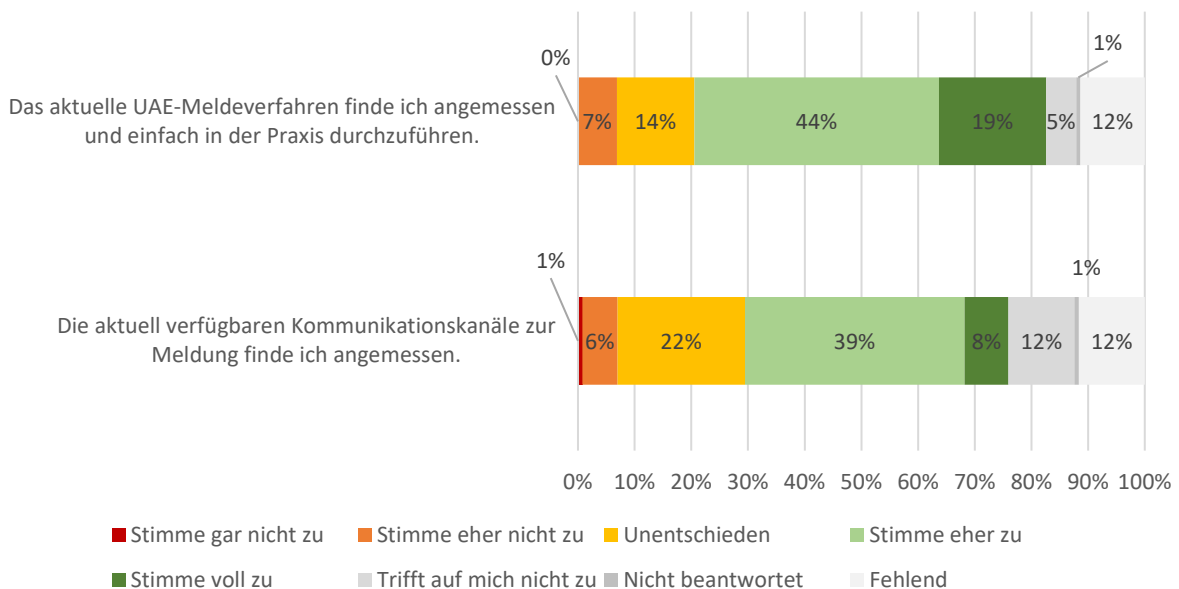


Abbildung 11 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 3 (n=129)

An dieser Stelle in der Umfrage gab es die Möglichkeit über ein Textfeld eine Erläuterung abzugeben, was an dem aktuellen Meldeformular als störend empfunden wird („Falls Sie mit dem UAE-Meldeformular nicht zufrieden sind, beschreiben Sie uns bitte kurz, was Sie an dem Formular stört.“ Frage 20). Diese Möglichkeit nutzten 12 Teilnehmer. Die 12 Zitate enthielten 23 Codings. (siehe hierzu auch Tabelle 27 im Anhang 9).

Neun Mal wurde erwähnt, dass das Meldeformular nicht nutzerfreundlich sei.

*„Es ist sehr auf Ärzte zugeschnitten, nicht auf Apotheker in der Offizin.“ (Fragebogen Nr. 518)*

*„Schwer zu finden, sehr viele Daten müssen händisch eingetragen werden, Online-Formular mit Auswahlmöglichkeiten wäre einfacher.“ (Fragebogen Nr. 760)*

Weiter werden zu viele Informationen abgefragt, die (im Praxisalltag / Klinikalltag) nicht oder nur mit großem Aufwand zur Verfügung stehen.

*„Rückverfolgung von Chargen ist im Krankenhaus oft schwierig (Notwendigkeit sehe ich ein, da es sich um einen Qualitätsmangel einer Charge handeln könnte“ (Fragebogen Nr. 494))*

In der letzten Frage ging es darum, welche Form der Meldung von den Teilnehmern bevorzugt wird, wenn sie mit den aktuellen Kommunikationswegen nicht zufrieden sind. Diese Frage beantworteten 64 Teilnehmer. Fast alle (n=56) bevorzugten eine schriftliche papierlose Meldung (E-Mail: n=24; Homepage: n=27; Smartphone-App: n=5). Zwei bevorzugten eine Meldung per Telefon. Vier gaben unter „Sonstiges“ weitere Wünsche an: insgesamt weniger Meldewege bzw. eine zentrierte Meldung; schriftliche Meldung per Brief; verschlüsselte E-Mail oder geschützte E-Mail über das Krankenhausinformationssystem oder eine Meldung über eine Anbindung an die Telematikinfrastruktur (TI).

#### 4.4.1.4.1. Zusammenfassung Rubrik Practice

Den meisten begegnen UAEs im Alltag. Nur etwa ein Fünftel hat bisher noch keine UAE gemeldet. Der häufigste Meldeweg ist nach wie vor der schriftliche, sei es via Online-Formular, Fax oder E-Mail. Fast alle Umfrageteilnehmer melden adressatengerecht. Als häufigster Grund, warum Teilnehmer bisher noch nie eine UAE-Meldung eingeschickt hatten, wurden zu wenige Informationen über den Fall genannt oder man hatte bisher noch keine UAE beobachtet. Viele fühlten sich bei der Erkennung von UAEs in der Pädiatrie eher unsicher. Im darauffolgenden Umgang mit UAEs wiederum gab der Großteil an, sich sicher zu fühlen. Die meisten Teilnehmer nehmen sich im Praxisalltag viel Zeit für die Aufklärung von Patienten und Eltern. Für viele sind die zur Verfügung stehenden Meldewege kein Grund zur Beanstandung. Im Gegensatz zu einer kleinen Gruppe, die sich mehr Nutzerfreundlichkeit wünscht und für mehr Digitalisierung plädiert.

#### 4.4.1.5. Rubrik Aktuelles & Zukunft

In der letzten Rubrik Aktuelles & Zukunft ging es um mögliche strukturelle Änderungen im Spontanmeldesystem, die aus Sicht der Befragten zu einer Steigerung der UAE-Melderaten beitragen könnten. Es wurden insgesamt zehn verschiedene Interventionen vorgeschlagen und jeweils nach der Einschätzung gefragt, welche davon „überhaupt nicht hilfreich“ bis hin zu „auf jeden Fall hilfreich“ sein könnten. Am hilfreichsten („vermutlich hilfreich“ + „auf jeden Fall hilfreich“), schätzten die Befragten regelmäßige Schulungen ein sowie mehr Feedback bzw. Transparenz darüber, was mit der Meldung passiert. Zu den beiden am wenigsten hilfreichen Strukturen („überhaupt nicht hilfreich“ + „eher nicht hilfreich“) zählten finanzielle Anreize für die meldende Stelle sowie Sanktionen für Stellen, die keine UAEs melden. Im Anhang 9 Abbildung 18 sind alle Antworten dieser Frage aufgelistet.

Zusammengefasst ergibt sich die folgende Rangliste für Maßnahmen, die aus Sicht der Befragten hilfreich („vermutlich hilfreich“ + „auf jeden Fall hilfreich“) sind (siehe Tabelle 20):

*Tabelle 20 Rangliste hilfreiche Maßnahmen zur Steigerung der UAE-Meldungen (Frage 22)*

	<b>hilfreich</b> (vermutlich + auf jeden Fall hilfreich)
1. Regelmäßige Schulungen (Qualitätszirkel, Fortbildungen, etc.)	78%
2. Mehr Feedback / Transparenz was mit der Meldung passiert	76%
3. Mehr Fokus auf dieses Thema während des Studiums	74%
4. Einen persönlichen Ansprechpartner (Koordinator), der in solchen Fragen weiterhilft	67%
5. Ein erleichtertes / bürokratieärmeres Meldeverfahren	66%
6. Unterstützung durch ein regionales Pharmakovigilanz-Netzwerk unter Kollegen	64%
7. Der Einsatz von Pharmakovigilanz-Beauftragten in der Apotheke bzw. Praxis / Klinik	62%
8. Regelmäßige Nachfragen durch die Aufsichtsbehörden	23%
9. Finanzielle Anreize für die meldende Stelle	17%
10. Sanktionen für Stellen, die keine UAWs melden	9%

##### 4.4.1.5.1. Zusammenfassung Rubrik Aktuelles & Zukunft

Bei der Frage nach Maßnahmen, die in Zukunft zu einer Steigerung der UAE-Melderaten führen könnten, schätzten etwa zwei Drittel der Befragten regelmäßige Schulungen, mehr Feedback/Transparenz seitens der Meldestellen und eine frühzeitige Fokussierung dieses Themas

während des Studiums als erfolgversprechend ein. Ebenfalls wichtig sind persönliche Ansprechpartner, ein erleichtertes Meldeverfahren und der Einsatz von PV-Beauftragten bzw. regionale PV-Netzwerke.

#### 4.4.2. Ergebnisse aus der Befragung der KiDSafe-Teilnehmern

Im Abschnitt über das Modul PaedReport der KiDSafe-Abschlussbefragung wurden die Teilnehmer zu ihrer Meinung über das Spontanmeldesystem und das aktuelle Meldeverfahren befragt (siehe Abbildung 12).

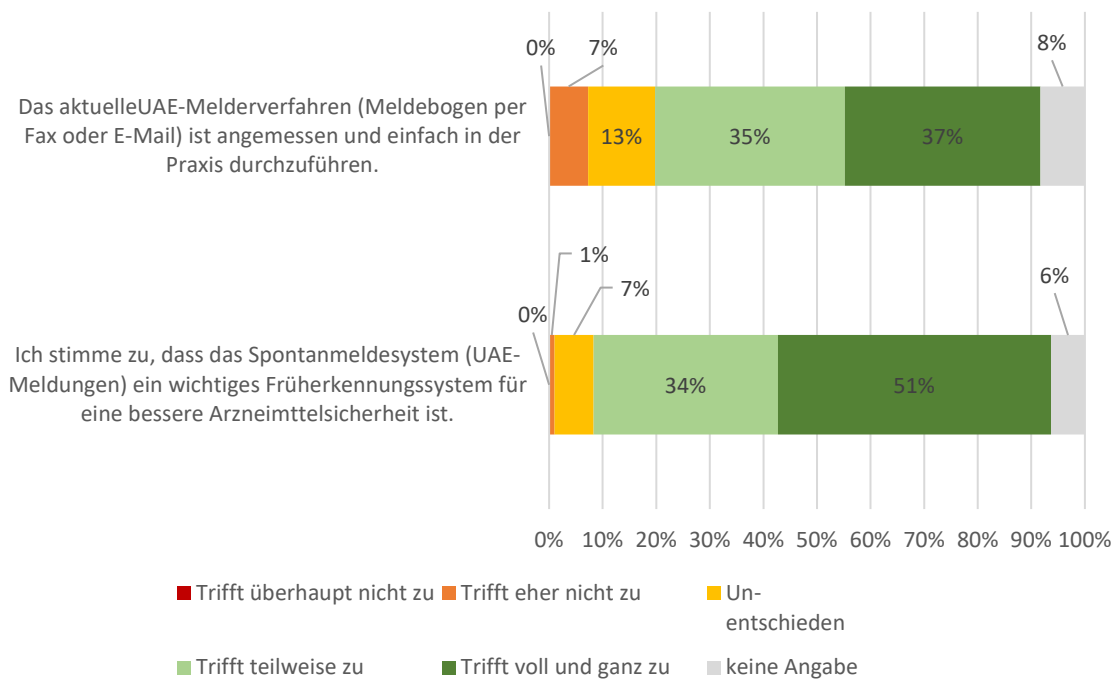


Abbildung 12 Abschnitt PaedReport (n=96)

Die Mehrheit stimmt zu, dass Spontanmeldungen von UAEs ein wichtiges Instrument darstellen. Etwa 72% finden das aktuelle Meldeverfahren angemessen.

Die Frage nach den selbst beobachteten Veränderungen durch die KiDSafe-Teilnahme beantworteten die Befragten wie folgt (siehe Abbildung 13):

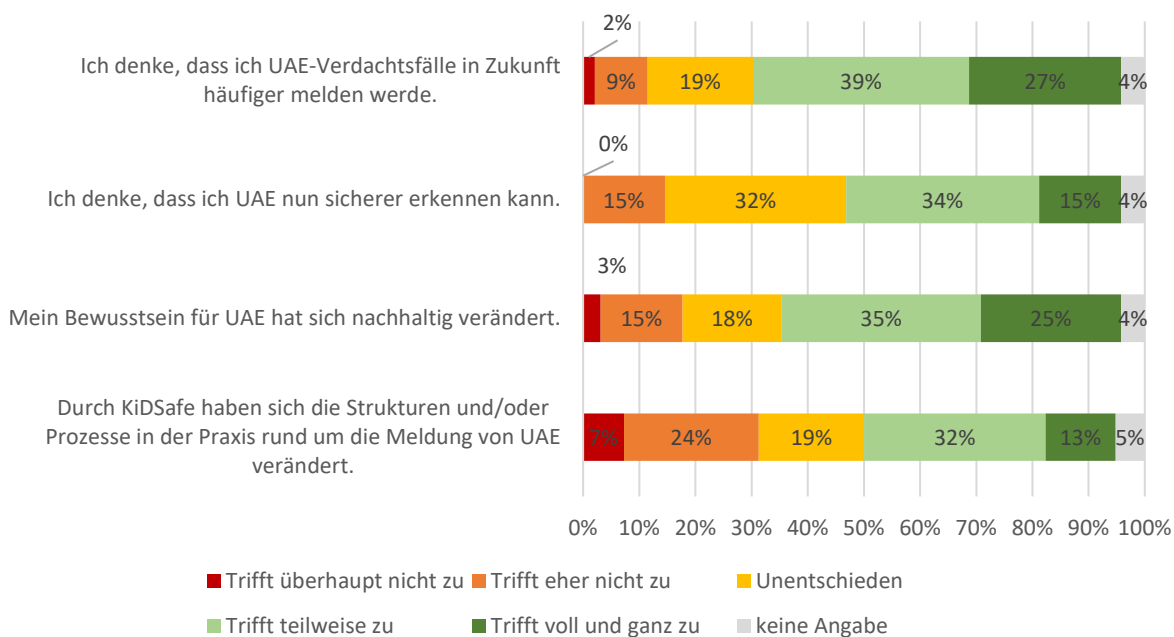


Abbildung 13 Abschnitt PaedReport (n=96)

Eine deutliche Mehrheit von 66% denkt, dass sie durch die Teilnahme an KiDSafe künftig mehr UAE-Verdachtsfälle melden werden. Lediglich eine kleine Gruppe schätzt dies anders ein. Bei der Frage nach der Sicherheit, mit der die Befragten UAEs erkennen können, gab knapp die Hälfte an, dass sie sich nun sicherer fühlen. Etwa ein Drittel war bei dieser Frage unentschieden. Ebenfalls gaben 60% an, dass sich ihr Bewusstsein für UAEs nachhaltig verändert habe. Diese selbst eingeschätzten Veränderungen haben dennoch nur bei 45% Einzug in die tägliche Praxis gefunden. Bei etwa einem Drittel kam es zu keiner Veränderung in den Strukturen und Prozessen rund um die Meldung von UAEs.

#### 4.4.2.1. Zusammenfassung Ergebnisse Abschlussbefragung KiDSafe

Unter der befragten Gruppe von Kinderärzten war für ca. 72% das aktuelle UAE-Meldeverfahren angemessen und einfach in der Praxis durchzuführen. Ebenso findet über die Hälfte das Spontanmeldesystem sinnvoll und wichtig, wenn es um die Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit geht. Durch die Nutzung der im Rahmen des KiDSafe-Projekts angebotenen Schulungen und Nachschlagewerke fühlte sich etwa die Hälfte ausreichend geschult, um in Zukunft mehr UAEs zu melden. Ebenso seien sie nun sicherer beim Erkennen von UAEs und haben, laut eigener Angabe, ein nachhaltiges Bewusstsein für das Auftreten von UAEs entwickeln können.

#### 4.4.3. Ergebnisse aus den Interviews mit KiDSafe-Teilnehmern

Bei den im Rahmen der Prozessevaluation von KiDSafe durchgeführten Interviews wurden die Teilnehmer zu Akzeptanz, Nutzungsintensität, Umsetzungsrelevanz, Angemessenheit und Zufriedenheit mit der neuen Versorgungsform PaedPharm befragt. (Der Interviewleitfaden findet sich im Anhang 5, das gesamte Kategoriensystem im Anhang 10). Dabei ging es in einer Kategorie um das Modul PaedReport und wie die Spontanmeldung von UAEs aus Sicht der niedergelassenen Ärzte vonstattengehen soll. Die Einstiegsfrage lautete: „Wie ist die Meldung von unerwünschten Arzneimittelereignissen in Ihrer Praxis organisiert?“ Weiter wurde gefragt, in welcher Form sich die Teilnehmer mit ihren (externen) Kollegen über UAEs austauschen. Auch wurde gefragt, inwiefern sich durch die Teilnahme am KiDSafe-Projekt etwas an der eigens empfundenen Sicherheit im Umgang mit UAEs verändert hat. Die gesamte Kategorie 6 umfasst 155 Codings/Zitate, die in sechs Unterkategorien unterteilt wurden. Im Folgenden werden zur Beantwortung der Forschungsfrage die Ergebnisse der Kategorie 6 „Das Meldesystem PaedReport“ mit den folgenden vier Unterkategorien vorgestellt:

- 6.1. Meldungsintensität von UAE
- 6.2. Wahrnehmung von UAE
- 6.3.1. Unsicherheit bzgl. des Adressaten der Meldung
- 6.3.2. Unsicherheit bzgl. der Meldewürdigkeit von UAE
- 6.7. Positive Aspekte von PaedReport

##### **6.1. Meldungsintensität von UAE**

Alle Interviewpartner schätzten ihre **eigene UAE-Meldungsintensität als (sehr) gering ein**. Der am häufigsten genannte Grund dafür war, dass bekannte (in der Fachinformation aufgeführte) UAEs nicht gemeldet werden sollen und die Befragten im Praxisalltag dementsprechend keine darüber hinausgehenden meldewürdigen UAEs beobachten. Lediglich drei Ärzte gaben an, dass sie in ihrem bisherigen Berufsleben erst einmal eine Impfreaktion gemeldet hatten.

- *„Ich muss jetzt wirklich überlegen, ich glaube, ich habe noch NIE etwas gemeldet.“ (KS1:241)*
- *„Das ist bis jetzt nicht vorgekommen, bis auf eine Meldung vor, glaube ich, acht Jahren.“ (KS13:143)*
- *„...Man sieht die normalen Nebenwirkungen, eben Durchfall bei einem Antibiotika, ein Hautausschlag bei Amoxicillin. Aber das sind ja normale Medikamentennebenwirkungen, die ich nicht melden muss letzten Endes, weil das, ja, die werden nicht gemeldet.“ (KS2:120-122)*
- *„Wir haben beide noch keine Arzneimittelnebenwirkungen gemeldet. Das ist auch so ein bisschen, also Impf [Anmerkung: Impfreaktionen] habe ich schon gemeldet.“ (KS19:130-131)*

## **6.2. Wahrnehmung von UAE**

Die Mehrheit der Interviewpartner **unterscheidet bei UAEs zwischen „echten“ und „unechten/normalen/bekannten“ UAEs**. Ein Beispiel für eine als „unecht“ eingestufte Nebenwirkung ist ein vorübergehender Hautausschlag, der nach ein paar Tagen wieder abklingt. Derartige Nebenwirkungen sind in der Fachinformation aufgelistet und werden als „alltäglich“ (KS13:228) wahrgenommen. Im Gegensatz zu „echten“ Nebenwirkungen, die von den Ärzten als meldewürdig eingestuft werden, aber im Praxisalltag nur selten auftreten: „Kommt, wie gesagt, extrem selten vor [...]“ (KS17:107).

- *„Ich habe hier nur die alltäglichen und keine besonderen, keine bedrohlichen, ungewöhnlichen.“ (KS13:228-229)*
- *„Ich habe immer wieder das Gefühl, dass viel mehr vertragen wird, als man dem Beipackzettel, also, nä, wie viel weniger Probleme, als aus dem Beipackzettel hervorgeht. [...] Ich finde es faszinierend, wie wenig Arzneimittelnebenwirkungen ich seh.“ (KS19:195-198)*
- *„Ich muss wirklich sagen, ich sehe nicht viele. Nä? Ich sehe nicht viele. Man sieht die normalen Nebenwirkungen, eben Durchfall bei einem Antibiotika, ein Hautausschlag bei Amoxicillin. Aber das sind ja normale Medikamentennebenwirkungen, die ich nicht melden muss letzten Endes, weil das, ja, die werden nicht gemeldet.“ (KS2:120-122)*
- *„Allerdings hatte ich das auch schon vorher gesagt, dass das wohl eher selten ist. Also ich kann mich nicht daran erinnern, jemals ein Kind wegen falscher Medikation, dass es stationär aufgenommen wäre. Es mag schon mal vorgekommen sein, aber daran erinnern kann ich mich in den letzten zwanzig Jahren nicht daran.“ (KS10:93-95)*

### **6.3.1. Unsicherheit bzgl. Adressat der Meldung von UAE**

Hier hatte kaum einer der Befragten Unsicherheiten bezüglich des Meldeverfahrens erwähnt. Lediglich zwei Interviewpartner überlegten kurz, wussten sich aber dann schnell zu helfen.

- *„Das ist wahrscheinlich auch eine Frage, die, sage ich mal, wo vielleicht mehrere Kollegen so ein bisschen ins Schwimmen kommen. Weil so häufig kommt das natürlich nicht vor. [...] also ich müsste das selber tatsächlich jeweils im Einzelfall, weil es eben selten vorkommt, immer wieder nachschlagen.“ (KS8:129-132)*

### **6.3.2. Unsicherheit bzgl. Meldewürdigkeit der UAE**

Bei der Identifizierung von meldewürdigen UAEs gab die Mehrheit an, dass bekannte UAEs nicht gemeldet werden sollen. Dies wurde auch, so ein paar Interviewpartner, in den Qualitätszirkeln (PaedZirk) vorgegeben. *„Weil es hieß ja auch im Qualitätszirkel, also jetzt so zum Beispiel eine Amoxicillin-Allergie soll jetzt nicht ins PaedReport rein.“ (KS4:138-139)* Weiter zeigten sich

Unsicherheiten, wenn es um den kausalen Zusammenhang zwischen aufgetretenem UAE und dem verordneten Arzneimittel geht. Dazu gesellte sich ein hoher Arbeitsaufwand, der die Hürde zum Absenden einer Meldung weiter vergrößert: *„Aber ich habe jetzt zum Beispiel eine Impfreaktion auf einen Masern-Mumps-Röteln-Impfstoff, die schon sehr heftig war. Da habe ich dann schon hin- und herüberlegt. Es ist natürlich Arbeit für uns.“* (KS19:157-158)

- *„Und nachdem da in diesen Qualitätszirkel auch eher die Vorgabe war, dass es um neue, um unklare Sachen geht, hatte ich dann interessanterweise keine einzige Meldung. Das hat mich selber ein bisschen erstaunt. Also ich dachte eigentlich, wir würden da irgendwie mehr melden können.“* (KS16:120-122)
- *„Also in den Tagen nach Amoxicillin ein großflächiges Exanthem. Da ist sehr umstritten, welche klinische Relevanz das hat. Ob man dann wirklich dieses Antibiotikum nicht mehr einsetzen darf oder nicht. Da gibt es unglaublich viel verschiedene Literatur dazu. Und deshalb habe ich das nie als Nebenwirkung gemeldet. Weil die Bewertung dieses Hautausschlages am zehnten Tag sehr divers gesehen wird.“* (KS1:261-264)

#### **6.7. Positive Aspekte von PaedReport**

Ein Interviewteilnehmer nannte zusätzlich positive Aspekte von PaedReport. Sie habe das Gefühl, durch PaedReport nun mehr zu melden, da sein **Bewusstsein für UAEs nun größer** sei, *„man es im Bewusstsein hat“* und *„es halt auch leichter geht.“* (KS3:132-139). Zusätzlich äußerte die Befragte, dass man nun das Gefühl hat, *„es verschwindet scheinbar nicht im Sande, sondern (lacht leicht) es wird sich wirklich drum gekümmert.“* (KS3:144-145)

#### *4.4.3.1. Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Interviews*

Die Interviews zeigen auf, dass die Meldungsintensität unter den befragten Pädiatern in der Selbsteinschätzung sehr gering ist. Es herrscht der Glaube, dass bereits bekannte UAEs nicht mehr gemeldet werden sollen. Ebenso zeigt sich eine Divergenz in der Wahrnehmung von UAEs. Dabei unterscheiden Ärzte zwischen echten und damit meldewürdigen UAEs und sogenannte Bagatell-UAEs. Gleichzeitig zeigte sich eine größere Unsicherheit, wenn es um die Beurteilung der Kausalität zwischen verabreichtem Medikament und Auftreten der UAE geht. Somit ist die Frage nach der Meldewürdigkeit von UAEs für die meisten Interviewpartner ein hinderlicher Faktor. Eine weitere Hürde sei der als hoch empfundene Arbeitsaufwand, der mit einer Spontanmeldung einhergeht. Durch die Teilnahme am KiDSafe-Projekt ist das Bewusstsein für das Auftreten von UAEs gestiegen. Ebenso positiv wurde eine ausführliche und persönliche Rückmeldung nach einer Meldung empfunden.

## 4.5. Strukturierte Erstellung von Handlungsempfehlungen für die Praxis

Aufbauend auf den vorangegangenen Ergebnissen lassen sich die im folgenden aufgeführten Handlungsempfehlungen verfassen.

### 4.5.1. Handlungsempfehlung I

#### **Frühzeitige & regelmäßige Schulungen und Trainings**

Für eine aktiviere Teilnahme an Pharmakovigilanzaktivitäten, sollte bereits im Pharmazie- und Medizinstudium bzw. in der Ausbildung das Thema stärker adressiert und tiefgreifend verankert werden. Wie in der Arbeit von Gerritsen et al. zu sehen ist, führt eine praxisnahe Schulung zu Themen der Pharmakovigilanz unter angehenden Allgemeinmediziner\*innen während ihres letzten Ausbildungsjahrs zu einer signifikanten Steigerung der UAE-Spontanmeldungen. Dieser Effekt hielt sogar während des Follow-Ups an [52]. Das frühzeitige Angebot von Schulungen bereits während des Studiums wünschen sich auch 74% der in der Online-Umfrage befragten Apotheker und Kinderärzte. Ganze 78% sind der Meinung, dass regelmäßige Fortbildungen, wie sie z.B. während des KiDSafe-Projekts erfolgreich angeboten wurden, ebenfalls zu einer Verbesserung der UAE-Spontanmelderaten führen können.

Neben der allgemeinen Basisschulung zu Pharmakovigilanz und deren Aufgaben, wird dringend empfohlen einen **Intensiv-Kurs über die Besonderheiten bei der Erkennung, Kommunikation und Meldung von UAEs bei Kindern und Jugendlichen** anzubieten. Die Ergebnisse der Online-Umfrage zeigen auf, dass besonders die Kommunikation über UAEs mit Kindern und deren Eltern und Erziehungsberechtigten in vielen Fällen erschwert ist. Viele der Befragten gaben an, dass die eingeschränkte Ausdrucksfähigkeit der Kinder und das mangelnde Wissen der Eltern / Erziehungsberechtigten hier als Gründe zu nennen sind (siehe Tabelle 24, Anhang 9). Durch explizite Schulungen in der Pädiatrie könnte auch die Awareness für bei Kindern auftretende UAEs gesteigert werden. Dies würde auch Punkt 6 (Unwissenheit über die Notwendigkeit einer Meldung) und Punkt 7 (Unsicherheit über einen bloßen Verdacht zu berichten) der „Inman’s seven deadly sins of under reporting“ [30] adressieren (siehe auch Seite 9). Von den in der Online-Umfrage befragten Apothekern und Kinderärzten, die bisher noch nie eine UAE-Meldung abgegeben hatte, nannten 40% als Grund dafür, dass sie bisher noch keine UAE beobachtet hätten. Ein Viertel war sich nicht sicher, ob die beobachtete UAE überhaupt meldewürdig sei. Aus den Interviews mit KiDSafe-Teilnehmer aber, wissen wir, dass (vor allem bekannte) UAEs bei Kindern recht häufig vorkommen. Laut dem Leitfaden zur Meldung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen der AkdÄ [19], sind jegliche UAEs – unabhängig vom Schwere- oder Bekanntheitsgrad - die bei Kindern und Jugendlichen auftreten zu melden. Diese Lücken sollten geschlossen werden.

Ferner wird dazu geraten, das Wissen über die internationalen PV-Organe, wie die VigiBase®-Datenbank zum Beispiel, unter den Heilberufen zu steigern. Lediglich 22% sind vertraut mit der EudraVigilance®-Datenbank der EU, während gerade mal 5% - 7% etwas von der VigiBase®-Datenbank der WHO gehört hatten. Für ein optimales nationales PV-System ist die Einbeziehung anderer Länder unabdingbar und erweitert somit die Notwendigkeit passiver Surveillance über die Ländergrenzen hinaus. In Deutschland sollte ein entsprechendes Bewusstsein dafür geschaffen werden.

#### 4.5.2. Handlungsempfehlung II

##### **Mehr Feedback & Transparenz seitens der Meldestellen**

Es ist ratsam, den Meldern einer UAE ein persönliches Feedback zu ihrer Meldung möglichst zeitnah zukommen zu lassen. Wie die Ergebnisse der Online-Umfrage zeigen, wünschen sich 76% mehr Feedback nach einer Verdachtsmeldung. Auch in den Interviews kam heraus, dass es sich positiv auf das Meldeverhalten auswirkte, wenn der Melder das Gefühl hatte, dass etwas mit seiner Meldung „passiert“, dass sie wichtig ist. Hierzu gibt es auch ein gutes Best-Practice-Beispiel aus den Niederlanden, wo Oosterhuis et al. zeigen konnten, dass ein persönliches Feedback für die meldende Person sehr wichtig war. In der Studie stieg die Wahrscheinlichkeit in Zukunft weitere UAEs zu melden deutlich an [63]. Somit könnten Punkt 2 (Lethargie oder Gleichgültigkeit, was den Beitrag zum allgemeinen Wissensfortschritt betrifft) und Punkt 6 (Unwissenheit über die Notwendigkeit einer Meldung) der Inman's deadly sins entgegengewirkt werden [30]. Dies gilt für UAEs bei Kindern und Erwachsenen gleichermaßen.

#### 4.5.3. Handlungsempfehlung III

##### **Einsatz von Pharmakovigilanz-Beauftragten / Counseling & Beratung**

Durch die Einrichtung von PV-Beauftragten in Apotheken und Kinderarztpraxen könnten Hürden, die ordnungsgemäße UAE-Meldungen verhindern, abgebaut werden. Der PV-Beauftragte könnte ähnlich einem Qualitätsmanagement-Beauftragten die Teams bei der Identifizierung und Meldung von UAEs unterstützen. Einer derartigen Idee stimmten 62% der Befragten zu. Weiter können sich die PV-Beauftragten der jeweiligen Einrichtungen zu einem regionalen PV-Netzwerk zusammenschließen, in dem sie sich gegenseitig unterstützen und austauschen könnten. Diese Idee wurde von 64% der Online-Umfrageteilnehmern befürwortet. Aus den Ergebnissen des systematischen Reviews geht ebenfalls hervor, dass dieser Ansatz in Frankreich bereits von Gony et al. [56] erfolgreich getestet wurde. In der Arbeit von Picard et al. [58] hat der Aufbau eines interdisziplinären PV-Netzwerks im stationären Bereich ebenfalls zu einer nachhaltigen Verbesserung der UAE-Rate geführt. Das erfolgversprechende Element dabei ist die stetige Präsenz von PV-Ansprechpartnern vor Ort, die beratend zur Seite stehen. Dies kann in Gestalt einer Person sein oder für kleinere

Apotheken/Arztpraxen, mit wenig Personalressourcen, durch digitale Formate abgedeckt werden. Die Erkennung von UAEs bei Kindern stellt Ärzte und Apotheker im klinischen Alltag vor besondere Herausforderungen. Viele UAEs äußern sich bei Kindern meist als eher unspezifische Symptome, die auch Teil des Krankheitsbildes sein könnten. Oder eine Nebenwirkung kann altersabhängig sein, wie zum Beispiel ein Sulfonamid-induzierter Kernikterus, der so nur bei Frühgeborenen zu beobachten ist [64]. Unter älteren Kindern/Jugendlichen, für die Medikamente leichter zugänglich sind, können zum Beispiel absichtliche Überdosierungen oder andere Formen des Missbrauchs in Erscheinung treten. Die Erkennung eines UAE im Kindes und Jugendalter ist schwieriger und bedarf besonderer Expertise und Aufmerksamkeit. Ein gutes Beispiel für ein beratendes Expertenzentrum wären Plattformen wie das aus KiDSafe hervorgegangene [kinderformularium.de](http://kinderformularium.de) der Universitätsklinik Erlangen oder das bereits langjährig etablierte Pharmakovigilanzzentrum [embryotox.de](http://embryotox.de) der Berliner Charité. Dafür ist es aber unbedingt nötig, dass derartige Einrichtungen über genug Personal verfügen, um eine gute und flächendeckende telefonische Erreichbarkeit garantieren zu können. Weiter sollten derartig spezialisierte PV-Zentren zusätzlich proaktiv zur UAE-Spontanmeldung aufrufen und sich ebenfalls mit regionalen PV-Netzwerken intensiv vernetzen. In einem interdisziplinären Netzwerk könnten Apotheker und Ärzte im kollegialen Austausch auch über Sorgen/Ängste rund um das Auftreten von UAEs sprechen. Damit würden Punkt 1 (Furcht vor Rechtsstreitigkeiten) und Punkt 4 (Schuldgefühle, weil man eine unerwünschte Arzneimittelwirkung verursacht hat) der Inman's seven deadly sins [30] in einem geschützten Raum adressiert und abgebaut werden.

#### 4.5.4. Handlungsempfehlung IV

##### **Abbau von empfundenen Hürden im Meldesystem & Anpassung des Meldesystems**

Die in dieser Arbeit beschriebenen Hürden zur Meldung (vor allem empfundener Aufwand und Unsicherheit bzgl. Meldewürdigkeit) sollten zusätzlich seitens der Meldestellen abgebaut werden. Hier gilt es evtl. neue Mindestanforderungen einer Verdachtsmeldung auszuloten. Als Ergebnis der Umfrage stimmten 66% zu, dass ein erleichtertes / bürokratieärmeres Verfahren als hilfreiche Maßnahme zur Verbesserung der UAE-Melderaten gesehen werden. Dies konnten Humbert et al. ebenfalls erfolgreich beweisen [57]. In ihrer Arbeit wurden die notwendigen Angaben des Online-Berichtsbogens auf ein Minimum reduziert. Aus der Online-Umfrage geht ebenso hervor, dass den Meldenden oftmals nicht genügend Informationen über den Fall zur Verfügung stehen, um die umfangreichen Meldebögen der Meldestellen auszufüllen. Oder die Formulare sind nicht „nutzerfreundlich“. Es sollte geprüft werden, ob die **Einführung eines UAE-Meldebogen speziell für Kinder und Jugendliche als mögliche Lösung** dient. Ein Formular, das den Besonderheiten bei der Erkennung und Meldung von UAEs im Kindesalter Rechnung trägt. Ähnlich dem Sonderformular zur Erfassung von Medikationsfehlern [65]. Weiter ist zu überlegen, wie man das hiesige

Spontanmeldesystem nachhaltig digitalisieren kann. Wie aus dem Aktionsplan des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland hervorgeht, laufen erste Projekte dazu bereits. In einer Kooperation von AKdÄ und PEI wird derzeit der Einsatz einer Smartphone-App getestet, die Ärzte dabei unterstützen sollen, schnell und mit wenig Aufwand eine UAW zu melden [66]. Langfristig sollte aber eine schnittstellenübergreifende digitale Vernetzung mit Anschluss an die Telematikinfrastruktur angestrebt werden. Dafür gilt es z.B. Schnittstellen mit der Apotheken- bzw. Praxissoftware zu entwickeln, die eine UAE-Meldung aus der digitalen Patientenakte heraus schnell und datenschutzkonform generieren können. Dies gilt für Kinder und Erwachsene gleichermaßen.

## 5. Diskussion

### 5.1. Diskussion der Ergebnisse

In der Draufschau zeigen die Ergebnisse dieser Arbeit vor allem neue Erkenntnisse in Bezug auf förderliche Faktoren, die zu einer Steigerung der UAE-Melderaten bei Kinderarzneimitteln unter Apothekern und Kinderärzten führen können. Bisherige Arbeiten zu diesem Thema, wie etwa von Neubert et al. (2023), Neining et al. (2022) und Al Dweik et al. (2017) haben in der Vergangenheit vor allem den Fokus auf die Ärzteschaft oder Patienten gelegt [43, 67] [68]. Es zeigt sich, dass eine Ausweitung auf die Apothekerschaft für künftige Pharmkoavigilanzaktivitäten ratsam ist. Ebenso sollte für alle meldenden Professionen eine passgenaue Schulung zur verbesserten Erkennung von UAE erfolgen. Begleitend dazu ist ein Kommunikationsstraining für die Beratung von Eltern /Erziehungsberechtigten und Kindern anzubieten. Für eine übersichtlichere und bessere Lesbarkeit werden die sieben Forschungsfragen im Folgenden einzeln diskutiert.

I. Welche verhaltens- oder bildungsbezogenen, finanziellen oder andere Formen von Interventionen sind wirksam, um die Anzahl der spontanen UAE-Meldungen (im Vergleich zur üblichen Meldepraxis) unter Angehörigen der Gesundheitsberufe zu steigern?

In den zwölf eingeschlossenen Studien konnten fünf verschiedene Interventionsansätze identifiziert werden, die zu einer Verbesserung der UAE-Melderaten unter Angehörigen der Gesundheitsberufe führten. Bei der Hälfte der Studien wurde ein pädagogischer Ansatz verfolgt (Schulungen, Trainings oder Workshops). Zwei Studien untersuchten den Effekt von Beratungsangeboten. Nur eine Arbeit verfolgte einen kombinierten Ansatz und verknüpfte Schulungen mit finanziellen Anreizen. Dies geschah allerdings auch mit mäßigem Erfolg. Die übrigen drei Arbeiten konzentrierten sich auf Änderungen im Meldesystem oder untersuchten den Effekt einer Gesetzesänderung. Vier der sechs Arbeiten, die einen pädagogischen Ansatz untersuchten, konnten einen signifikanten Anstieg in der Melderate vorweisen (Auszug aus Tabelle 5: Gerritsen et al. OR 2,9; 95% KI, 1,4, 6,1 [52]), Herdeiro et al. RR 3,97; 965% KI, 3,86, 4,08;  $p < 0,001$  (nur für die Workshop-Intervention) [48], Lopez-Gonzalez et al. RR 2,31; 95% KI 1,46, 3,68) [50], Ribeiro-Vaz et al. 2011 RR 3,22; 95% KI 1,33, 7,8 [51]). **Dieses Ergebnis zeigt auf, dass die Anzahl der spontanen UAE-Meldungen am effektivsten durch bildungsbezogene Interventionen gesteigert werden kann.** Weiter zeigen die Ergebnisse auf, dass der **Zeitpunkt der Schulung einen maßgeblichen Einfluss auf die Wirksamkeit** hat. In der Arbeit von Gerritsen et al. wird bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt, während der Ausbildung, bei den HCPS interveniert [52]. Die anderen drei Arbeiten (Herdeiro et al., Lopez-Gonzalez et al. und Ribeiro-Vaz et al. [48, 50, 51]) platzierten ihre pädagogischen Interventionen bei fertig ausgebildeten Ärzten und Apothekern, die bereits Praxiserfahrung hatten. Ribeiro-Vaz et al. und Herdeiro et al. konnten in ihren

Studien den größtmöglichen Effekt nachweisen, der dazu auch noch über ein Jahr nach der Intervention anhielt [48, 51].

Aus der Psychologie wissen wir, dass Verhaltensänderungen teils erst mit einer langen Latenz messbar werden. Um also eine klare Aussage darüber zu treffen, wie lange der Effekt der Schulungen/ Workshops oder Trainings andauert, müssten alle Studien eine deutlich längere Nachbeobachtungszeit haben. Unter diesem Aspekt ist die Arbeit von Ribeiro-Vaz et al. 2011 hervorzuheben. Bei einer Interventionsdauer von gerade mal 19 bzw. 29 Tagen, konnte noch 16 Monate später ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Diese Arbeit hat die kürzeste Interventionsdauer, zeigte aber den längsten Effekt [51].

Im Systematischen Review von Gonzalez-Gonzalez et al. 2013, in dem ebenfalls nach Interventionen gesucht wurde, die die UAE-Melderaten steigern können, kommen die Autoren zu dem Schluss, dass multiple Interventionen einen größeren Impact gegenüber single-Interventionen zeigen [69]. In diesem Review hier, findet sich lediglich eine Studie, die einen pädagogischen Ansatz mit finanziellen Anreizen kombiniert. Eine multiple Intervention, die einen Ansatz auf mehreren Ebenen für mehrere Zielgruppen beinhaltet, findet sich in keiner der hier eingeschlossenen Studien. Die Schlussfolgerung von Gonzalez-Gonzalez et al. kann somit weder verworfen noch bestätigt werden, da der Vergleich fehlt. Eine mögliche Erklärung findet sich bei den unterschiedlichen Einschlusskriterien. Bei Gonzalez-Gonzalez et al. wurden Studien ohne Limitation des Herkunftslandes eingeschlossen. Ebenso richteten die Studien sich an Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten gleichermaßen. Etwa 60% (26 von 43) der eingeschlossenen Studien von Gonzalez-Gonzalez et al. stammten aus den USA [69]. Das PV-System bzw. Gesundheitswesen, sowie die Ausbildung der Apotheker und Ärzte in den USA ist mit dem in Europa nur bedingt vergleichbar. Ebenso macht es einen Unterschied, ob eine pädagogische Intervention für Ärzte, Apotheker oder Patienten konzipiert wird. In dieser Arbeit hier wurden aus diesem Grund nur Studien aus EudraVigilance-Meldesstaaten eingeschlossen. PV-Aktivitäten werden seit 2001 auf EU-Ebene zusammengeführt. Alter und Organisation der PV-Systeme der europäischen Länder sind somit relativ vergleichbar.

In diesem Review wurde bewusst nach Interventionen gesucht, die im Allgemeinen - also auch bei Erwachsenen - die UAE-Melderaten erhöhen sollen. Da nicht damit zu rechnen war, dass es eine nennenswerte Anzahl an Studien gibt, die sich allein auf die Melderaten bei Kindern und Jugendlichen konzentrieren. Denklogisch, kann man aber davon ausgehen, dass durch die Ergebnisse des Reviews, ausreichend viele Parallelen für Kinderarzneimittel gezogen werden können. Die Ergebnisse bestätigen diese Vermutungen. Erstens, wurde keine Arbeit gefunden, die das Meldeverhalten von Ärzten und Apothekern explizit im Hinblick auf Kinderarzneimittel untersuchte. Hier ist die KiDSafe-Studie von Neubert et al. als einzige Studie zu nennen, die zumindest als sekundären Endpunkt die Steigerung der

UAE-Melderaten bei Kindern und Jugendlichen durch pädiatrisch tätige Ärzte hat. Die Ergebnisse der Studie wurden 2023 veröffentlicht, also nach Abschluss der Arbeiten am Review. In der Arbeit von Neubert et al. setzte sich die Intervention aus Präsenz-Schulungen (sogenannten Qualitätszirkeln) und einer (zum Zeitpunkt der Studie im Aufbau befindenden) Medikamenten-Datenbank für Kinderarzneimittel (kinderformularium.de) zusammen.

Zweitens fanden sich Parallelen zwischen den Ergebnissen des Reviews und den Ergebnissen von den Befragungen aus dieser Arbeit. In beiden Fällen sind adressatengerechte Schulungen und die Bereitstellung von Beratungsangeboten als erfolgsversprechend identifiziert worden.

Die in diesem Review identifizierten Studien richteten sich überwiegend an Ärzte. Lediglich eine Arbeit adressiert explizit Apotheker. In der KiDSafe-Studie, die bis dato die einzige vergleichbare Studie aus Deutschland ist, wurden ebenfalls ausschließlich Ärzte in die Studie eingeschlossen [43]. Dies zeigt auf, dass in Deutschland Apotheker bei diesem Thema deutlich unterrepräsentiert sind und ihr Potenzial unterschätzt wird. Nebenwirkungsmanagement gehört für Apotheker zum pharmazeutischen Alltag und ist Teil einer fundierten pharmazeutischen Patientenberatung. Diese Berufsgruppe ist sogar, aufgrund der erleichterten Erreichbarkeit (ohne Termin), „näher“ am Patienten und deren Eltern/Erziehungsberechtigten. Dies sollte für künftige Überlegungen in Betracht gezogen werden. Die Apothekerschaft sollte und kann in Deutschland einen größeren Beitrag zur Verringerung von UAEs bei Kindern und Jugendlichen beitragen. Ein erster Hinweis, zur stärkeren Einbindung von Apothekern, findet sich in der Online-Umfrage. Hier heißt es, dass die UAE-Meldebögen *„sehr auf Ärzte zugeschnitten [sind], nicht auf Apotheker in der Offizin[-Apotheke]“* (Quelle Interview Nr. 518). Es gilt zu prüfen, ob und wie eine Anpassung des Meldeformulars realisierbar ist.

## II. Welche Intervention können auf Deutschland übertragen werden?

In den Best-Practice-Beispielen wurden zwei vielversprechende Ansätze identifiziert, die auf Deutschland übertragen werden können. Erstens, ein bildungsbezogener Ansatz und zweitens, eine Änderung im Meldesystem. Bildungsbezogene Ansätze, mit unterschiedlichen Ausprägungen, wurden in den Arbeiten von Biagi et al., Gerristen et al., Humbert et al. Lopez-Gonzalez et al. und Ribeiro-Vaz et al. 2011 verfolgt [50-52, 54, 57]. Passive Schulungsmaßnahmen, wie sie bei Biagi et al. vorkommen, die in Form von Newslettern und Infobriefen etabliert wurden, sind sehr kostengünstig und könnten in Deutschland schnell und kleinschrittig etabliert werden. Laut der Online-Umfrage informieren sich 58% der Befragten regelmäßig über PV-relevante Themen. Hierbei sollte aber darauf geachtet werden, die Informationen angepasst an die adressierte Berufsgruppe zu formulieren. Hier, könnte sich ein

wertvoller Vorteil im zentralen Aufbau des PV-Systems in Deutschland zeigen. Die Dissemination von Informationen durch eine zentrale Stelle ist schnell und unkompliziert. In den übrigen Arbeiten, mit bildungsbezogenem Ansatz, kamen mehr oder weniger aktive Schulungsmaßnahmen zum Einsatz. Derart proaktive Ansätze sind zwar mit höheren Kosten verbunden, zeigen aber längerfristig einen größeren Effekt. Diese sind den passiven Schulungsmaßnahmen vorzuziehen, die eher als Ergänzung verstanden werden sollten.

Zwei Best-Practice-Beispiele zeigten auf, dass ein Abbau von empfundenen Barrieren innerhalb der verfügbaren Meldewege erfolgversprechend ist. Knapp die Hälfte der Befragten aus der Online-Umfrage (47%) erachteten die etablierten Kommunikationskanäle für eine UAE-Meldung als angemessen. 63% finden das Meldeverfahren angemessen und einfach in der Praxis durchzuführen. Demgegenüber stehen Aussagen, die die Nutzfreundlichkeit, die Masse an benötigten Detailinformationen und den mangelnden Digitalisierungsgrad kritisieren. UAE-Spontanmeldungen können in Deutschland per Online-Formular, Fax oder Brief an unterschiedliche Organe gesendet werden. Von dort werden die Meldungen dann an das BfArM weitergeleitet. Bisher sind noch keine zufriedenstellenden digitalen Schnittstellen mit elektronischen Patientenakten oder ähnlichem entwickelt worden. Dieser Lösungsansatz gilt als der wohl kosten- und zeitintensivste. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen hinsichtlich der empfundenen Barrieren im Meldesystem ein gemischtes Meinungsbild. Ob und inwieweit hier eine Verschlinkung der Prozesse anzustreben ist, sollte in nachfolgenden Untersuchungen genauer ausgelotet werden.

Alle in das Review eingeschlossenen Studien haben die Implementation fidelity (Umsetzungstreue) nicht gemessen bzw. keine näheren Angaben dazu gemacht. Die Bewertung der Umsetzungstreue ist allerdings von großer Wichtigkeit, da sie nicht nur allein Aufschluss über die Beziehung zwischen der Intervention und den gemessenen Ergebnissen macht. Auch trägt sie dazu bei, dass Interventionen mit positivem Effekt besser auf andere Systeme transferiert werden können, was die Identifizierung von Best-Practice-Beispielen vereinfacht [61]. Dadurch sind die Ergebnisse der Transferabilitätsbeurteilung mit einer kleinen Restunsicherheit zu betrachten.

### III. Was wissen Apotheker und Kinderärzte über das Thema Pharmakovigilanz bei Kinderarzneimitteln? Wo gibt es evtl. Wissenslücken?

In der KAP-Umfrage beantworteten die befragten Apotheker und Ärzte die Fragen in der Rubrik Knowledge in einer deutlichen Mehrheit richtig. Sie wussten, welche Arten von UAEs gemeldet werden sollten. Einzig bei der Unterscheidung zwischen Impfreaktionen und – komplikationen, sowie Meldungen über unwirksame Medikamente haben nur 33% und 12% die richtige Antwort gegeben. Die Mehrheit würde diese Fälle im Zweifel aber auch als meldewürdig betrachten. Darüber hinaus halten sich mehr als die Hälfte der Apotheker und Ärzte regelmäßig über aktuelle Pharmakovigilanzaktivitäten auf dem Laufenden und kennen die relevanten Meldestellen in Deutschland. Deutliche Wissenslücken gab es im Bereich internationaler Pharmakovigilanz-Organen wie der EudraVigilance-Datenbank und dem Uppsala Monitoring. Bisher zeigen alle Ergebnisse dieser Arbeit, dass dem vorherrschenden Under-Reporting durch bildungsbezogene Interventionen begegnet werden kann. So wurde auch von den KiDSafe-Teilnehmern ein bildungsbezogener Ansatz (Schulungen, Trainings) als erfolgversprechend bewertet. Die Ergebnisse der Online-Umfrage aber deuten darauf hin, dass durchaus ausreichend Wissen unter Apothekern und Ärzten bezüglich Sinn und Zweck von PV im Allgemeinen und für Kinderarzneimittel im Speziellen, besteht. Eine Schlussfolgerung daraus lautet, die Schulungsinhalte noch einmal tiefergehend zu identifizieren. Eine reine Wissensschulung über PV-Aktivitäten, wie sie in den meisten Studien der systematischen Literaturrecherche durchgeführt wurden, scheint für Deutschland nicht passgenau zu sein. Folglich muss in künftigen Seminaren nicht zwingend PV-Basiswissen geschult werden. Bei den Gründen für das Under-Reporting und bei der Erkennung sowie Meldung von UAEs, die bei pädiatrisch angewendeten Arzneimitteln auftreten, scheint es vielmehr um die Frage nach der diagnostischen und kommunikativen Kompetenz des Meldenden zu gehen. In der Online-Umfrage gab die Mehrheit der Befragten an, dass die Erkennung von UAEs bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen deutlich erschwert sei. Auch wegen der unausgereiften Kommunikationsfähigkeit der jungen Patienten. Diese Erkenntnis wurde in bisherigen Studien noch nicht identifiziert und stellt somit einen neuen Ansatz für mögliche pädagogischen Schulungsmaßnahmen dar.

#### IV. Welchen Stellenwert hat Pharmakovigilanz und im speziellen die UAE-Spontanmeldung bei Apothekern und Kinderärzten?

Aus den Ergebnissen der Online-Umfrage der Rubrik Attitude geht hervor, dass eine deutliche Mehrheit davon überzeugt ist, dass Pharmakovigilanz einen hohen Stellenwert einnimmt. Aus Sicht der Befragten trägt PV zu einem maßgeblichen Anteil zur Verbesserung und Erhöhung der AMTS und Patientensicherheit bei. Sie sollte ebenfalls besonders in der Pädiatrie einen hohen Stellenwert einnehmen und es sollten ausnahmslos alle UAEs gemeldet werden. Laut eigenen Angaben hatte die Mehrheit der online Befragten schon mind. einmal eine UAE gemeldet. Lediglich ein Fünftel hatte im bisherigen Berufsleben noch nie eine UAE gemeldet. Derart hohe Melderaten unter den befragten Apothekern, erscheinen plausibel. Die allgemeinen Meldequoten aus Apotheken zeigen eine solide und regelmäßige Meldung von Auffälligkeiten an die jeweils zuständigen Behörden. In 2020 gingen 8.707 Meldungen allein bei der AMK ein. Der Anteil an Meldungen zu unerwünschten Wirkungen lag bei 27,2%. Das Hauptaugenmerk legen Apotheker gemäß § 12 Apothekenbetriebsordnung (=Prüfung der nicht in der Apotheke hergestellten Fertigarzneimittel und apothekenpflichtige Medizinprodukte) auf Verpackungsfehler (30,5%), galenische Mängel (16,1%), mechanische Defekte (17,4%) oder Deklarationsfehler (5,7%) (Sonstige 3,1%) [29]. Was diese Daten zeigen, ist, dass Apotheker per se eine hohe Meldebereitschaft und somit auch eine hohe PV-Anteilnahme haben. Sie finden im Arbeitsalltag die Zeit zur Meldung und haben ausgeprägtes Wissen über die zur Verfügung stehenden Meldewege. Warum trotz dieser konstruktiven Einstellung zur Pharmakovigilanz der Anteil an Meldungen zu unerwünschten Nebenwirkungen von Offizin-Apothekern also so gering ist, sollte in künftigen Studien näher untersucht werden. Zum Pharmakovigilanzgeschehen in deutschen Offizin-Apotheken findet sich bisher kaum veröffentlichte Literatur.

V. Welche förderlichen bzw. hinderlichen Faktoren lassen sich in Bezug auf die Steigerung der UAE-Melderaten bei Kinderarzneimitteln ableiten?

Aus den Interviews geht hervor, dass für die Kinderärzte die verringerte Wahrnehmung von UAEs als Grund für eine niedrige Meldequote genannt werden muss. Es wird zwischen echten und unechten UAEs unterschieden, was sehr subjektiv ist und sich je nach aktuellem Kenntnisstand und Berufserfahrung verändert. Hier sollten qualifizierte und spezialisierte Informationsquellen, sei es in Form von Online-Datenbanken (wie z.B. das kinderformularium.de) oder Telefon-Beratungsstellen für die Heilberufe eingerichtet werden, um niedrigschwellig, die beobachteten Symptome fachmännisch und objektiv einordnen zu können.

In den Studien des Systematischen Reviews finden sich fast ausschließlich Interventionen, die sich an (klinisch tätige) Mediziner richten. Doch in der Umfrage sahen die Teilnehmer die Apothekerschaft (82% vs. 88% für Ärzte) ebenso in der Pflicht, wenn es darum geht, UAEs zu erkennen und zu melden. Was die Forschung anbelangt, scheint die Apothekerschaft eine unterschätzte Berufsgruppe zu sein. Dabei sollte eine zu starke Fokussierung auf (Kinder)ärzte vermieden werden. Denn die Erkennung einer UAE im Kindes und Jugendalter bedarf besonderer Aufmerksamkeit an vielen (Schnitt)stellen im System. Die Verordnung, die Verabreichung des UAE-auslösenden Medikaments und das Auftreten der UAE erfolgt im ambulanten Sektor, nicht im gleichen Setting. Die Verordnung von verschreibungspflichtigen Medikamenten findet in der pädiatrischen Praxis statt. Nach einer pharmazeutischen Beratung und Abgabe des Arzneimittels durch das Apothekenpersonal erfolgt die Einnahme des Medikaments dann meist zu Hause unter Aufsicht der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten. Die Erkennung, sowie die Rückverfolgbarkeit bzw. eine Kausalitätsbeurteilung ist somit in vielen Fällen erschwert. Handelt es sich zusätzlich noch um eine ambulant erworbene schwere UAE, zieht dies häufig die Vorstellung in der Notaufnahme mit anschließend stationärer Behandlung nach sich [43]. Die UAE-Erkennung und -Meldung obliegt dann dem medizinischen Krankenhauspersonal. Doch fehlt diesem größtenteils die Zeit und folglich wichtige Informationen für eine umfangreiche Anamnese, um daraus eine (qualitativ hochwertige) Meldung zu machen. So entstehen im Spontanmeldesystem intersektorale und interprofessionelle Lücken, denen allein durch eine vernetzte Zusammenarbeit aller im Medikationsprozess beteiligter Personen begegnet werden kann. Eine Steigerung der Awareness gegenüber UAEs bei Kindern und Jugendlichen unter pharmazeutischem Personal ist ebenso wichtig wie die Schulung von Ärzten.

## VI. Was wünschen sich Apotheker und Kinderärzte in Bezug auf zukünftige Pharmakovigilanzaktivitäten?

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mehr Transparenz in Form von positiver Rückmeldung seitens der Meldenden gewünscht wurde. Ähnliches zeigte sich auch in den Interviews, die mit Kinderärzten des KiDSafe-Projekts durchgeführt wurden. Dort wurde positiv bewertet, dass man das Gefühl hatte, mit der Meldung passiert etwas. Es gilt zu prüfen, inwieweit die hiesigen Meldeorgane ihre Transparenz und Kommunikation mit den Meldenden weiter ausbauen können.

## VII. Welche Maßnahmen sollten ergriffen werden, um das Meldeverhalten von Apothekern und Kinderärzten langfristig zu verbessern?

Für alle Befragten gehörten UAEs zur alltäglichen Praxis. Dennoch fühlte sich ein relevanter Teil eher unsicher in der Erkennung von auftretenden UAEs. Dies sollte wie oben beschrieben durch gezielte Schulung der diagnostischen Kompetenz, die der komplexen (patho)physiologie der Kinder Rechnung trägt, in Zukunft adressiert werden. Mit einer der häufigsten Gründe, war der Mangel an Informationen über den Fall. Dies betrifft vor allem die Gruppe der Apotheker. In der pharmazeutischen Beratung erfährt man im Dialog mit den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, ob eine mögliche UAE aufgetreten ist; hat aber, anders als der Arzt, wenig bis keine der geforderten klinischen Daten für eine qualitativ hochwertige Verdachtsmeldung. Gerade vor dem Hintergrund von UAEs die durch Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln auftreten können, liegt hier ungenutztes Potenzial. Denn anders als der Pädiater verfügt die Offizin-Apotheke durch die Medikamentenhistorie in den Kundenkarteien über das gesamte Spektrum der angewendeten Arzneimittel – vor allem auch solche aus dem OTC-Bereich oder wie bei Kindern immer noch stark vertreten Individualrezepturen. Dieses Informationsdefizit zwischen den beiden Gruppen könnte durch die einheitliche elektronische Patientenakte überwunden werden.

## 5.2. Diskussion der Methoden

In dieser Arbeit finden verschiedene Forschungsmethoden Anwendung, die synergetisch dazu beigetragen haben die Fragestellung aus mehreren Blickwinkeln zu beantworten. Dieses sogenannte Mixed-Methods-Design erlaubte es, quantitative und qualitative Forschungsansätze miteinander zu kombinieren. Dadurch konnten die Forschungsfragen tiefgreifender untersucht werden, da mögliche Schwächen der jeweils verwendeten Methoden (quantitativ vs. qualitativ) ausgeglichen werden konnten. Auch konnten eventuell auftretende Widersprüchlichkeiten innerhalb der Ergebnisse erfolgreich aufgedeckt und erklärt werden. So war es möglich durch die Verwendung qualitativer Daten (leitfadengestützte Interviews) umfassendere und nuancierte Erkenntnisse über das Forschungsfeld zu erlangen, die anhand quantitativer Daten (Befragungen, online und papiergestützt) überprüft und verstetigt werden konnten (Triangulation).

Ein wesentlicher Nachteil bei diesem Vorgehen besteht im hohen Zeitaufwand. Verglichen mit einem konventionellen Ansatz ist die Analyse von Mixed-Methods-Daten deutlich zeitintensiver, da erst nach Abschluss der systematischen Literaturrecherche und abgeschlossener Auswertung der Telefoninterviews mit der Online-Umfrage unter Apothekern und Kinderärzten begonnen werden konnte. Im Anschluss an die jeweiligen Datenerhebungen und –auswertungen mussten die Ergebnisse dann noch in Beziehung zueinander gestellt und gemeinsam analysiert werden. Zusätzlich erfordert die hohe Komplexität der Analyse eine hohe methodische Kompetenz.

Der Aufwand birgt dennoch viele Vorteile. So konnte durch die Integration der Daten aus der systematischen Literaturrecherche, den quantitativen Befragungen sowie den leitfadengestützten Telefoninterviews ein umfassendes Bild über die Gründe für das Under-Reporting im deutschen Pharmakovigilanzsystem bei pädiatrischen Arzneimitteln gezeichnet werden.

Die verwendeten Methoden und Materialien werden im Folgenden näher diskutiert.

### 5.2.1. Systematisches Review nach Cochrane

Die systematische Literaturrecherche wurde nach anerkannten Cochrane Richtlinien durchgeführt und nach den PRISMA-Richtlinien berichtet. Dadurch kann man von einer hohen methodischen Qualität ausgehen. Das Screening erfolgte im 4-Augen-Prinzip zusammen mit einer Masterstudentin. Anders als von den Richtlinien der Cochrane Foundation gefordert, wurde nicht mit einer der offiziellen Cochrane-Review-Gruppen zusammengearbeitet. Darauf wurde verzichtet, da die systematische Literaturübersicht lediglich als Teil des Dissertationsvorhabens geplant wurde und ein Review für die Cochrane Foundation den Umfang des Forschungsvorhabens überstiegen hätte. Dennoch galten bei der Erstellung des Reviews die Richtlinien der Public Health Cochrane Group als Orientierung.

Zum Thema UAE-Spontanmeldungen gibt es nach aktuellem Stand bisher drei veröffentlichte Reviews von Gonzalez-Gonzalez et al. 2013 [69], Li et al. 2020 [70] und Paudyal et al. 2020 [71]. Ein weiteres Review-Protokoll von Shalviri et al. wurde registriert, befindet sich allerdings seit 2017 unverändert im Statuts „in Planung“ [72].

Das hier durchgeführte Systematic Review unterscheidet sich von den anderen Reviews in drei wesentlichen Merkmalen. Erstens, in der Wahl des Settings. Während Gonzalez-Gonzalez et al. [69], Li et al. [70] und Paudyal et al. [71] Studien aus allen Ländern einschlossen, wurde sich hier allein auf Studien aus EudraVigilance-Meldestaaten konzentriert. Bei Gonzalez-Gonzalez et al. stammt über die Hälfte der eingeschlossenen Studien (ca. 60%) allein aus den USA. Bei Li et al. und Paudyal et al. wurden lediglich 61,5% und 64,5% der Studien aus Europa eingeschlossen [69-71]. Dies macht die Ergebnisse der einzelnen Reviews nur bedingt miteinander vergleichbar, denn die PV-Systeme der Länder unterscheiden sich zuweilen stark. Beschränkt man das Setting dagegen allein auf EudraVigilance-Meldestaaten, ist die Heterogenität der Länder hinsichtlich Alter/ Erfahrung, Organisation, Ausbildung der HCPs etc. deutlich reduziert. Alle Staaten melden unabhängig von den nationalen Datenbanken ihre UAE-Meldungen an die europäische EudraVigilance Datenbank. Weiter unterliegen die Länder den gemeinsamen EU-Richtlinien, was die Rechten und Pflichten der PV-Organen länderübergreifend miteinander vergleichbar macht.

Das zweite wichtige Unterscheidungsmerkmal zu vorangegangenen Reviews liegt in der hier gewählten Zielgruppe. Anders als im Review von Gonzalez-Gonzalez et al. [69] und Paudyal et al. [71], wo auch Patienten eingeschlossen wurden, wurde sich hier allein auf HCPs, mit besonderem Fokus auf Apotheker und Ärzte konzentriert. Die Literatur, ebenso auch die Erfahrung weisen auf, dass das Reporting durch Patienten im Umfang und Qualität, vom Reporting durch HCPs abweicht [68, 73, 74]. Folglich sind mögliche Motive oder Hürden für Patienten eine UAE zu melden, nicht die gleichen wie bei HCPs. Dies wurde in einem Review von Al Dweik et al. untersucht [68]. Dabei konnte gezeigt werden, dass einer der Hauptgründe für eine Meldung, darin bestand, andere Patienten vor ähnlichen Erlebnissen zu bewahren. Zusätzlich zählten persönliches Feedback, ein Interesse an der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit und die Meldung nach Aufforderung durch den behandelnden Arzt, zu den Beweggründen. Vor diesem Hintergrund und mit dem Wissen, dass Patienten nicht über ein umfassendes Arzneimittelfachwissen verfügen, muss eine Intervention zur Steigerung der Melderaten für Patienten einen anderen Ansatz verfolgen. Folglich haben Interventionen zur Steigerung der Melderate, die sich an HCPs richten, eine andere Wirksamkeit, wenn sie an Patienten gerichtet werden.

Als Drittes unterscheidendes Merkmal zum Referenzreview von Gonzalez-Gonzalez et al. [69] wurden hier alle Arten von Interventionsstudien eingeschlossen. Diese Entscheidung vermag zunächst

irritieren, da die meisten Reviews im Hinblick auf eine hohe methodische Qualität häufig ausschließlich (cluster-)randomisierte Studien einschließen. Allerdings lassen sich bevölkerungsbasierte Interventionen oft nicht randomisieren. Es macht folglich Sinn, die Kriterien für die Studiendesigns zu lockern und ebenfalls kontrollierte Vorher-Nachher-Studien oder Kohortenstudien zu betrachten. So war es möglich, eine umfassende Datenabdeckung bei minimierter Selektionsverzerrung für den aktuellen Forschungsstand in dem Gebiet zu erhalten. Das macht die eingeschlossenen Studien im Hinblick auf interne Validität sowie methodische Qualität allerdings ein Stück weit schwer miteinander vergleichbar. Die teils großen qualitativen Unterschiede in den Originalarbeiten wurden aber in der Risk of Bias Bewertung adressiert und entsprechend eingeordnet.

Das Review wurde, wo immer möglich, nach anerkanntem Cochrane-Standard durchgeführt und entspricht somit dem aktuell höchsten Standard. Dennoch gibt es folgende Limitation, die Erwähnung finden muss. Der gesamte Review-Prozess wurde von zwei (bzw. drei Reviewer bei Unstimmigkeiten) durchgeführt. Bei offiziellen Cochrane-Reviews setzten sich die Gruppen i.d.R. aus einem ganzen Reviewer-Team inkl. Bibliothekaren zusammen. Diese Einschränkung kann aber als mäßig relevant eingestuft werden, da das Reviewer-Team aus für das Thema gut geeigneten Expertinnen zusammengesetzt war. Einer Apothekerin/MPH und einer Gesundheitsökonomin/angehenden Epidemiologin.

Für die Risk of Bias Analyse wurden entsprechend den eingeschlossenen Studientypen zwei Tools verwendet. Für die (cluster-)randomisierten Studien kam die aktuelle Version des RoB 2.0 zum Einsatz [37]. Alle anderen Studientypen wurden anhand des ROBINS-I beurteilt [39]. Somit konnten elf der zwölf Originalarbeiten mit anerkannten Assessment-Tools analysiert werden. Einzig für die Arbeit von Ribeiro-Vaz et al. aus dem Jahr 2012 [59], einer ökologischen Studie, gab es kein passendes Tool. Dieses Vorgehen stellt einen klaren methodischen Vorteil gegenüber bisher veröffentlichten systematischen Reviews vor. Denn in der Arbeit von Gonzalez-Gonzalez et al. wurde auf die Verwendung geeigneter quality assesement tools verzichtet. Die Studienqualität wurde allein über die unterschiedlichen Studiendesignstypen eingeordnet [69]. Paudyal et al. haben zwar das RoB 1.0 verwendet, allerdings nur für 7 (cluster-)randomisierten Studien. Für die restlichen 21 Studien seines Reviews, bei denen es sich um andere Studientypen handelt, fehlt eine derartige Betrachtung [71]. Li et al. haben ebenfalls auf die Verwendung bekannter Tools verzichtet und führten die Qualitätsanalyse wie Gonzalez-Gonzalez et al. anhand der allgemeingültigen Aussagekraft des Studiendesigns durch (Stichwort: Evidenzpyramide) [69-71].

### 5.2.2. Transferabilitätsbewertung

Die Transferabilitätsbewertung wurde anhand des CICI-Framework (complex interventions in complex systems [41]) durchgeführt. Das gewählte Framework eignet sich besonders gut für die Bewertung von komplexen Interventionen in komplexen Systemen, wie z.B. im Gesundheitssystem. Weiter fördert es einen ganzheitlichen Ansatz, mit dem bestehende Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Elementen und Kontextfaktoren erfasst werden können. Das Framework ist dabei transparent und gleichzeitig flexibel, in dem es auf unterschiedliche Kontexte angepasst werden kann. Alle untersuchten Studien finden in einem komplexen Setting mit vielen beeinflussenden Kontextfaktoren statt [75]. Bei einigen Originalarbeiten, die im Rahmen der systematischen Literaturrecherche näher untersucht wurden, handelt es sich um Interventionen, die sogar aus mehreren Komponenten bestehen. Durch das CICI-Framework konnten Kontext, Umsetzung und Rahmenbedingungen der Interventionen auf integrierte Weise dargestellt werden. Für ein besseres Verständnis über die Wirkweisen wurde die Komplexität vereinfacht und übersichtlich strukturiert. Dies erlaubte eine Bewertung der Interventionen im Hinblick auf eine mögliche Übertragbarkeit auf das deutsche PV-System. Allerdings kann das Potenzial des CICI-Frameworks nur dann maximal ausgeschöpft werden, wenn alle drei Dimensionen (Kontext, Implementation und Setting) betrachtet werden können. Leider hat sich auch hier, wie bei vielen anderen Arbeiten aus dem Bereich der Versorgungsforschung, gezeigt, dass über die Implementationsfidelity (Implementierungstreue) nur selten bis gar nicht ausreichend berichtet wird [76, 77]. Somit bleibt hier eine kleine Restunsicherheit bezüglich der Ergebnisse.

### 5.2.3. Aspekte und Gründe für das Under-Reporting: Befragung von Apothekern und Kinderärzten

Die Teilnehmerquote der Online-Umfrage war vor dem Hintergrund der anonymen Rekrutierung und ohne eine Vergütung anzubieten sehr hoch. Der Anteil der Kinderärzte war allerdings zu niedrig für eine vergleichende Statistik innerhalb der beiden Berufsgruppen. Der Aufruf zur Teilnahme unter den Kinderärzten konnte während der Rekrutierungsphase lediglich im Newsletter der Firma infectopharm platziert werden. Anfragen beim Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ e.V.) und der Zeitschrift „Die Pädiatrische Praxis“ wurden leider abgelehnt. Dadurch ist in der Umfrage die Berufsgruppe der Kinderärzte nur spärlich vertreten.

Die Teilnahmebereitschaft unter den Apothekern war hingegen sehr hoch. Dies liegt vermutlich darin begründet, da auf ein großes berufliches Netzwerk zurückgegriffen werden konnte. Ebenso konnte der Aufruf zu Teilnahme in einschlägigen Fachzeitschriften wie der Pharmazeutischen Zeitung (PZ), der Deutschen Apothekerzeitung (DAZ) und der Mitgliederzeitschrift der Bundesapothekerkammer Rheinland-Pfalz platziert werden, sodass besonders viele Offizin-Apotheker potenziell erreicht werden

konnten. Auch wurde der Link zur Umfrage im persönlichen beruflichen Netzwerk mehrfach geteilt und es gab neben Frau Professorin Dr. Krämer auch noch weitere prominente Fürsprecher aus der Apothekerschaft für das Forschungsvorhaben.

Der Anteil an Krankenhausapothekern unter allen Apothekern ist mit 46% deutlich erhöht. Vermutlich liegt das daran, da der Link zur Umfrage über den E-Mail-Verteiler des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA e.V.) versandt wurde. Dadurch wurde die Teilnahme für die Klinker erleichtert, da man lediglich auf einen Link klicken musste. Für die Offizin-Apotheker gibt es leider keinen deutschlandweiten E-Mail-Verteiler. Diese Berufsgruppe konnte nur papiergebunden (in Zeitschriften und Mitgliederzeitschriften) erreicht werden. Der Link musste also entweder in den PC abgetippt oder über den QR-Code via Smartphone abgescannt werden. Dies kann Einfluss auf die Teilnahmebereitschaft genommen haben. Eine papiergestützte Umfrage konnte aus Kostengründen nicht durchgeführt werden. Ob sich dadurch etwas an der Teilnehmerrate verbessert hätte, lässt sich schwer abschätzen.

Eine Befragung nach dem KAP-Schema erwies sich als gute Wahl für die Beantwortung der Forschungsfrage. Eine KAP-Umfrage ist besonders geeignet, wenn innerhalb einer bestimmten Gruppe von Menschen, in diesem Fall Apotheker und Kinderärzte, Informationen darüber gesammelt werden sollen, was in Bezug auf ein bestimmtes Thema bekannt ist, geglaubt und getan wird. KAP-Surveys können Wissenslücken identifizieren sowie Verhaltensmuster aufzeigen. Es können Bedürfnisse und Kommunikationswege ermittelt werden, die als Grundlage für die Planung wirksamer Interventionen genutzt werden können. Laut der WHO sind KAP-Surveys hilfreich bei der Planung, Implementierung und Evaluation neuer Interventionen im Gesundheitssystem [78].

Die Verwendung einer neutralen Antwortmöglichkeit bei der 5-Punkt-Likert-Skala hat dazu geführt, dass einige Werte schwer interpretierbar blieben. Bei der Konzeption des Fragebogens wurde bewusst eine neutrale Antwortmöglichkeit gewählt, um die Meinung der Befragten zu erfassen, ohne sie jedoch in eine extreme Position zu drängen oder eine Meinung zu erzwingen. Dies könnte zu Verzerrungen führen, in dem zum Beispiel nach sozialer Erwünschtheit beantwortet wird. In künftigen Befragungen zu diesem Thema sollte die neutrale Antwortmöglichkeit nicht mehr per se zur Verfügung gestellt werden. Zur Abfrage von etwaigen Unsicherheiten oder tiefergehenden Meinungsaufschlüsselung könnte ein freies Textfeld evtl. aufschlussreicher sein.

Die Telefoninterviews mit Teilnehmern aus dem KiDSafe-Projekt wurden nach aktuellen Qualitätsstandards und nur von einer Interviewerin (MS) durchgeführt. Dies sichert die Datenqualität, da zum Beispiel keine Verzerrung durch unterschiedliche Interviewer mit unterschiedlichem Befragungsverhalten zu erwarten ist. Ebenso wurde die Codierung und Auswertung nach dem

höchstmöglichen Standard, wie er in der qualitativen Forschung üblich ist, und im 4-Augen-Prinzip durchgeführt. Einschränkend ist zu erwähnen, dass die Interviews nur mit Kinderärzten des KiDSafe-Projekts durchgeführt wurden. Dadurch ergibt sich eine starke Selektion (Freiwilligenbias), da davon ausgegangen werden muss, dass die Interviewpartner doppelt motiviert waren. Zunächst für die freiwillige Teilnahme am KiDSafe-Projekt und dann zusätzlich für die Teilnahme an den Interviews. Perspektiven von weniger motivierten Pädiatern bleiben somit unbeachtet. Hierbei handelt es sich allerdings um ein bekanntes Problem, das in diesem Falle ebenfalls nicht zufriedenstellend aufgelöst werden konnte.

Die quantitative Befragung im Rahmen des KiDSafe-Projekts erfolgte papiergestützt. Ein Vorteil von papiergestützten Befragungen ist die Möglichkeit für die Teilnehmer, Änderungen oder Ergänzungen auf dem Bogen vorzunehmen. Dies führt andererseits, verglichen mit Online-Umfragen, aber auch zu Problemen bei einer eindeutigen Antwortinterpretation und der Datengenauigkeit. Die Rücklaufquoten von papiergestützten Umfragen sind meist geringer als bei Online-Umfragen. Es sei denn, die Befragten erhalten eine finanzielle Aufwandsentschädigung, deren Ausschüttung an die Teilnahme an der Befragung gekoppelt ist. So verhielt es sich im KiDSafe-Projekt, dennoch lag die allgemeine Rücklaufquote nur bei 63%.

## 6. Implikationen für Forschung & Praxis

In dieser Arbeit konnten wertvolle Erkenntnisse über die Herausforderungen und das Potenzial des Spontanmeldesystems für bei Kindern angewendete Arzneimittel aufgezeigt werden. Basierend auf den gewonnenen Erkenntnissen werden im Folgenden Perspektiven für die Zukunft skizziert.

- **Stärkere Einbindung der Apothekerschaft und Stärkung der Gesundheitskompetenz der Patienten und Eltern:** Es ist ratsam, Apotheker verstärkt in die Erkennung und Meldung von UAEs einzubeziehen und ihre Rolle in der Kommunikation mit Patienten zu stärken. Durch die Förderung der Gesundheitskompetenz der Patienten und Eltern kann besser über mögliche UAEs informiert werden, was zu einer verbesserten Zusammenarbeit zwischen Arzt, Apotheker und Eltern führt.
- **Erhöhung der finanziellen Ressourcen für die Forschung:** Eine verstärkte finanzielle Unterstützung für Forschungsprojekte im Bereich der Pharmakovigilanz bei Kindern und Jugendlichen ist von essenzieller Bedeutung. Dies ermöglicht die Durchführung von Studien, Interventionen und Schulungsprogrammen zur Verbesserung der Melderate und zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern.
- **Berücksichtigung der Folgen des Klimawandels und unbekannter UAWs:** Die Ergebnisse der Arbeit zeigen auf, dass die Erkennung von UAEs bei Kindern und Jugendlichen jetzt schon erschwert ist. Dies gilt für bekannte UAEs ebenso wie für bereits neu auftretende. Im Hinblick auf die zu erwartenden Folgen des Klimawandels ist mit einem stärker werdenden Auftreten von unbekanntem oder unerwarteten UAEs zu rechnen. Die PV-Forschung der Zukunft sollte sich auch auf die Identifizierung und Meldung von UAEs im Zusammenhang mit Umweltveränderungen konzentrieren [79, 80].

Die Umsetzung dieser Empfehlungen könnte einen signifikanten Beitrag zur Verbesserung der Pharmakovigilanz im Kontext von Kinderarzneimitteln leisten und somit die Arzneimitteltherapiesicherheit für Kinder und Jugendliche nachhaltig steigern und auf die Herausforderungen der Zukunft vorbereiten.

## 7. Zusammenfassung

### 7.1. in deutscher Sprache

#### **Hintergrund**

Die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte gemacht. Nach dem Contergan®-Skandal in den 1960er Jahren, sind Überwachungssysteme geschaffen worden, die Medikamente heute um ein Vielfaches sicherer machen. Im Verlauf einer medikamentösen Therapie können dennoch aufgrund des zum Teil komplexen Medikationsprozesses immer auch Neben- und Wechselwirkungen (= unerwünschte Arzneimittelereignisse, UAE) auftreten. Gerade im Bereich der Kinderarzneimittel ist hier mit einem erhöhten Risiko zu rechnen. In der Literatur wird im Zusammenhang mit UAEs immer noch das Problem des Under-Reportings beschrieben. UAEs werden nicht vollumfänglich an die Aufsichtsbehörden gemeldet. Dies führt zu Lücken in den Sicherheitsprofilen von Arzneimitteln, die bei Kindern eingesetzt werden. Für die Pharmakovigilanzforschung stellt das Under-Reporting bei Kinderarzneimitteln ein bedeutendes Problem dar, da ohne effiziente passive Surveillance, die Organe der aktiven Surveillance nicht voll ausgeschöpft werden können. Trotz diverser Bemühungen der nationalen, wie auch internationalen Arzneimittelaufsichtsbehörden, ist in Deutschland eine Stagnation bei den UAE-Spontanmeldungen zu verzeichnen. Aktuelle Studien zeigen auf, dass bis zu 80% der deutschen Ärzte nur selten oder sogar noch nie ein UAE gemeldet haben [3, 25]. Schätzungen zufolge werden nur etwa 6% aller UAEs tatsächlich gemeldet [15, 26]. Bisher sind die Gründe für das Under-Reporting bei Kinderarzneimitteln unzureichend erforscht.

#### **Ziele**

Ziel dieser Arbeit war es, innovative Lösungsansätze zu finden, die das Under-Reporting von UAEs bei Kinderarzneimitteln effektiv minimieren können. Die zentrale Fragestellung lautete: Welche Maßnahmen müssten in Zukunft ergriffen werden, um die passive Surveillance im Bereich der Kinderarzneimittel derart zu verbessern, damit es zu einer messbaren Steigerung der UAE-Melderaten kommt.

#### **Methode**

Die Arbeit gliedert sich in drei aufeinander aufbauender Teile. Im ersten Teil wurde in einer systematischen Literaturrecherche nach Cochrane [34] in allen EudraVigilance-Meldestaaten nach kontrollierten Interventionsstudien im ambulanten und/oder stationären Sektor gesucht. Eingeschlossen wurden alle Interventionsstudien mit dem primären Endpunkt die UAE-Melderaten von Angehörigen der Gesundheitsberufe zu steigern. Unabhängig von der Art der Intervention. Dies schloss bildungsbezogene Maßnahmen ebenso ein, wie finanzielle Anreize oder Änderungen im

Meldesystem ein. Es wurde in fünf Datenbanken gesucht: Medline via PubMed, Cinhal, EMBASE, Web of Science und Cochrane Trials Register.

In einer anschließenden Transferabilitätsbewertung wurden mögliche Best-Practice-Beispiele für Deutschland identifiziert. Dafür wurde das Context and Implementation of Complex Interventions Framework nach Pfadenhauer et al. 2018 [41] ausgewählt und an die Fragestellung angepasst.

Aufbauend darauf, wurde im zweiten Teil in einem Mixed-Methods-Ansatz durch die Kombination quantitativer und qualitativer Befragungen (anonyme Online-Umfrage, papiergestützter Fragebogen unter KiDSafe-Teilnehmern und leitfadengestützte Telefoninterviews unter KiDSafe-Teilnehmern) unter Apothekern und Kinderärzten, deren Wissen, Praxis und Einstellung zur Pharmakovigilanz in der Pädiatrie untersucht. Es wurde nach förderlichen und hinderlichen Faktoren gesucht, die das (persönliche) Meldeverhalten beeinflussen. Die Online-Umfrage sowie der Papier-Fragebogen wurden deskriptiv mithilfe der Statistiksoftware IBM® SPSS Statistica Version 23 ausgewertet. Bei den offenen Fragen wurde eine zusammenfassende qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring durchgeführt [42]. Die leitfadengestützten Telefoninterviews wurden vollständig transkribiert und ebenfalls mittel zusammenfassender qualitativer Inhaltsanalyse nach Mayring ausgewertet [42].

Im dritten und abschließenden Teil der Arbeit wurden basierend auf den Erkenntnissen der vorherigen Teile, konkrete Lösungen und Handlungsempfehlungen für die Praxis formuliert, die zu einer Steigerung der UAE-Melderaten führen und somit die Effektivität des deutschen Spontanmeldesystem unter Apothekern und Kinderärzten im Hinblick auf Kinderarzneimittel in Zukunft steigern können.

## **Ergebnisse**

Die systematische Litertaturrecherche ergab 2.374 identifizierte Studien aus fünf Datenbanken. Nach der Dublettenprüfung verblieben 314 Treffern für das Titel- und Abstractscreening. Von 56 verbliebenen Treffern wurden die Volltexte durchsucht. Darunter konnten zwölf Studien aus sechs verschiedenen Ländern identifiziert werden, die den Einschlusskriterien entsprachen. Zehn Studien wiesen einen positiven Interventionseffekt auf. Davon verfolgten sechs einen bildungsbezogenen Ansatz in Form von Workshops oder Seminaren. Jeweils zwei Studien konnten Erfolge durch eine Änderung im Meldesystem oder durch das Angebot von Beratungsmöglichkeiten aufweisen. Die anschließende Transferabilitätsbewertung zeigte auf, dass von diesen zehn erfolgreichen Studien, sechs auf Deutschland übertragbar sind. In den Studien wurden die Teilnehmer entweder in Seminaren geschult, bekamen regelmäßige Erinnerungsschreiben oder einen erleichterten Zugang zu einem UAE-Meldebogen.

Die anonyme Online-Umfrage unter Apothekern und Pädiatern war drei Monate über einen Link, platziert in Fachzeitschriften und Newslettern, erreichbar. 201 Teilnehmer haben die Umfrage

gestartet; bei n=129 konnten die Fragebögen ausgewertet werden (Apotheker n=114, Ärzte n=15). Dies entspricht einer Teilnehmerquote von 64%. Von 152 KiDSafe-Ärzten haben 96 den Papier-Fragebogen ausgefüllt. Das entspricht einer Rücklaufquote von 63%. Es wurden 20 Telefoninterviews mit niedergelassenen Kinder- und Jugendärzten geführt. Die Interviews dauerten im Schnitt 18:59 Minuten (10:28 ; 37:51 Minuten).

Aus den Befragungen der Apotheker und Pädiater geht hervor, dass unter den Befragten keine bedeutsamen Wissenslücken über das Pharmakovigilanz-System herrschen, die als Erklärung für das Under-Reporting dienen könnten. Die generelle Meldewürdigkeit von UAEs und die Meldewege waren im Grunde bei allen Befragten ausreichend bekannt. Für die meisten ist Pharmakovigilanz besonders bei Kinderarzneimitteln ein wichtiges Thema und ein starkes Instrument zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit in der Pädiatrie. Die Mehrheit der Befragten glaubt aber auch, dass UAEs bei Kindern und Jugendlichen weder ausreichend erkannt, noch vollumfänglich gemeldet werden. Als Gründe für das vorherrschende Meldedefizit steht für viele die erschwerte Kommunikation mit Eltern / Erziehungsberechtigten im Vordergrund. Zudem sind Nebenwirkungen, die bei Kindern auftreten schwer zu identifizieren, da sie oft unspezifisch und damit schwer von der zugrundeliegenden Erkrankung abzugrenzen sind. Hinzu kommt aus Sicht der Befragten ein akuter Zeitmangel sowie mangelndes Wissen über den Patientenfall oder die Meldewürdigkeit. Für die Zukunft wünschen sich Apotheker wie Ärzte mehr Schulungen zu diesem Thema, mehr personalisiertes Feedback/Transparenz zu einer abgegebenen Meldung und einen stärkeren Fokus auf die Thematik schon während des Studiums.

### **Diskussion**

Es ist von entscheidender Bedeutung, die ständige Überwachung des Wirkungs- und Nebenwirkungsprofils aller im Markt befindlichen Kinderarzneimittel zu intensivieren und innovative Ideen zu entwickeln, um die Werkzeuge der Aufsichtsbehörden effizienter zu nutzen. So könnten den aktuellen Herausforderungen in der Pharmakovigilanz bei dieser vulnerablen Bevölkerungsgruppe begegnet werden. In dieser Arbeit konnte durch die synergetische Kombination unterschiedlicher Forschungsmethoden entscheidende förderliche und hinderliche Faktoren identifiziert werden, die das Under-Reporting unter Apothekern und Ärzten erklären. Durch die gezielte Adressierung dieser Barrieren und durch eine interprofessionelle Zusammenarbeit, könnten in Zukunft die UAE-Melderaten sowie die Arzneimitteltherapiesicherheit unter Kindern und nachweislich gesteigert werden.

## 7.2. in englischer Sprache

### **Background**

Drug therapy safety has made significant progress in the recent years. Following the Contergan® scandal in the 1960s, monitoring systems have been established that make pharmaceuticals many times safer today. Nevertheless, side effects and drug-drug interactions (= adverse events, AE) can always arise in the process of drug therapy due to the complex medication process. An increased risk is to be expected in the field of paediatric drugs in particular. In connecting with AE the problem of under-reporting is still described in the literature. In Germany AE are not fully reported to the regulatory authorities. This leads to gaps in the safety profiles of medicines used in children. For pharmacovigilance researchers, under-reporting of paediatric medicines is a significant problem, as without efficient passive surveillance, the organs of active surveillance cannot be fully used. Despite various efforts by national and international drug regulatory authorities, there has been a stagnation in spontaneous reporting of AE in Germany. Recent studies show that up to 80% of German physicians have rarely or even never reported an AE [3, 26]. It is estimated that only about 6% of all AE are actually reported [15, 27]. Despite various efforts by national and international drug regulatory authorities, there has been a stagnation in spontaneous reports of AE in Germany. Recent studies show that up to 80% of German physicians have rarely or even never reported an AE [3, 26]. It is estimated that only about 6% of all AE are actually reported [15, 27]. To date, the reasons for under-reporting of AE in paediatric drugs have not been sufficiently investigated.

### **Aims**

The aim of this work was to identify innovative solutions that can effectively minimise the under-reporting of AE in paediatric medicines. The central research question was: What actions must be taken in the future to improve passive surveillance in the area of paediatric medicines in such a way that there is a measurable increase in AE reporting rates?

### **Method**

The work is structured in three consecutive parts. In the first part, a systematic review according to Cochrane [source] was conducted in all EU Member States for controlled intervention studies in the outpatient and/or inpatient sector. All intervention studies with the primary endpoint of increasing the UAE reporting rates of healthcare professionals were included. Regardless of the type of intervention. This included educational interventions as well as financial incentives or changes in the reporting system. Five databases were searched: Medline via PubMed, Cinhal, EMBASE, Web of Science and Cochrane Trials Register. In a following transferability assessment, possible best practice examples for Germany were identified. The Context and Implementation of Complex Interventions Framework according to Pfadenhauer et al. 2018 [41] as selected and adapted to the research

question. Building on this, the second part used a mixed-methods approach to combine quantitative and qualitative data (anonymous online survey, paper-based questionnaire among KiDSafe participants and guided telephone interviews among KiDSafe participants) among pharmacists and paediatricians to investigate their knowledge, attitudes and practice towards pharmacovigilance in paediatrics. A focus was placed on factors that support and hinder (personal) reporting behaviour. The online survey and the paper questionnaire were analysed descriptively using the statistical software IBM® SPSS Statistica Version 23. A summarising qualitative content analysis according to Mayring was carried out for the open questions [42]. The semi-structured telephone interviews were fully transcribed and also analysed using a summarising qualitative content analysis according to Mayring [42]. In the third and final part of the thesis, concrete solutions and recommendations for practitioners were formulated based on the findings of the previous parts, which can lead to an increase in AE reporting rates and thus increase the drug therapy safety among children and adolescents.

## **Results**

The systematic literature search identified 2,374 studies from five databases. After the duplicate check, 314 hits remained for the title and abstract screening. The full texts of 56 of the remaining hits were searched. Of these, twelve studies from six different EU member states were identified that met the inclusion criteria. Ten studies showed a positive intervention effect. Of these, six used an educational approach in the form of workshops or seminars. Two studies each were able to demonstrate success through a change in the reporting system or by offering counselling opportunities. The following transferability assessment showed that of these ten positive studies, six are transferable to Germany. In the studies, the participants were either trained in seminars, received regular reminders or had simplified access to a AE reporting form.

The anonymous online survey among pharmacists and paediatricians was accessible for three months via a link placed in professional journals and newsletters. 201 participants started the survey; the questionnaires of n=129 could be analysed (pharmacists n=114, doctors n=15). This corresponds to a participation rate of 64%. Of 152 KiDSafe-physicians, 96 completed the paper questionnaire. This corresponds to a response rate of 63%. 20 telephone interviews were conducted with paediatricians in private practice. The interviews lasted an average of 18:59 minutes (10:28 ; 37:51 minutes).

The surveys among pharmacists and paediatricians show that there are no significant gaps in knowledge about the pharmacovigilance system among the respondents that could serve as an explanation for under-reporting. The general reportability of AEs and the reporting channels were basically sufficiently known by all respondents. For most of them, pharmacovigilance is an important issue, especially for children's medicines, and a powerful tool for increasing drug therapy safety in paediatrics. However, the majority of respondents also believe that AE in children and adolescents are

neither sufficiently diagnosed nor fully reported. For many, the main reason for the prevailing reporting deficit is the difficulty in communicating with parents/guardians. In addition, side effects that occur in children are difficult to identify as they are often unspecific and therefore difficult to distinguish from the underlying disease. In addition, the interviewees believe that there is an acute lack of time and a lack of knowledge about the patient case or whether it is truly worth reporting. For the future, both pharmacists and doctors would like to see more training on this topic, more personalised feedback/transparency on a submitted report and a stronger focus on the topic during their studies.

### **Discussion**

It is crucial to intensify the continuous monitoring of the safety and adverse reaction profile of all paediatric medicines on the market and to develop innovative ideas to use the instruments of the regulatory authorities more efficiently. This would allow to meet the current challenges in pharmacovigilance for this vulnerable population group. In this work, a synergistic combination of different research methods was used to identify key supporting and inhibiting factors that explain under-reporting among pharmacists and physicians. By specifically addressing these barriers and through interprofessional collaboration, AE reporting rates and drug therapy safety among children could be demonstrably increased in the future.

## 8. Literaturverzeichnis

1. Page, M.J., et al., *The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews*. International Journal of Surgery, 2021. **88**: p. 105906.
2. Star, K. and I.R. Edwards, *Pharmacovigilance for children's sake*. Drug safety, 2014. **37**(2): p. 91-98.
3. Douros, A., et al., *Pharmacovigilance in Germany: It is about time*. Der Internist, 2016. **57**(6): p. 616-623.
4. Aly, A.-F., *Definitionen zu Pharmakovigilanz und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)*. Arzneiverordnung in der Praxis, 2015. **42**(3): p. 99-104.
5. Knopf, H., *Medicine use in children and adolescents. Data collection and first results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS) Erfassung und erste Ergebnisse beim Kinder- und Jugendgesundheitsurvey (KiGGS)*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2007. **50**: p. 863-870.
6. Neubert, A. and W. Rascher, *Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2018. **61**(9): p. 1139-1145.
7. McBride, W.G., *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet, 1961. **2**(1358): p. 90927-8.
8. Thomann, K.-D., *Die Contergan-Katastrophe: Die trügerische Sicherheit der „harten“ Daten*. Deutsches Ärzteblatt, 2007. **104**(41): p. A-2778.
9. *Richtlinie 2010/84/EU des Europäischen Parlaments und des Rates*, in L 348/74, E. Union, Editor.
10. Organization, W.H., *The importance of pharmacovigilance*. 2002.
11. Santoro, A., et al., *Promoting and protecting public health: how the European Union pharmacovigilance system works*. Drug safety, 2017. **40**(10): p. 855-869.
12. Medizinprodukte, B.f.A.u., *Deskriptive Analyse von Spontanberichten über Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen*. 2022, Prof. B. Sachs: KiDSafe-Webinar am 04.05.2022.
13. Kaeding, M., J. Schmälder, and C. Klika, *Pharmacovigilance in the European Union: practical implementation across member states*. 2017: Springer Nature.
14. Winnat, C., *Nebenwirkungen richtig melden*. Uro-News, 2019. **23**(6): p. 53-53.
15. Hazell, L. and S.A. Shakir, *Under-reporting of adverse drug reactions*. Drug safety, 2006. **29**(5): p. 385-396.
16. Seyberth, H.W., *Mitteilungen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei Kindern*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2008. **156**(1): p. 63-66.
17. Research, F.I.f.S.a.I., *Assessment of the European Community System of Pharmacovigilance Final Report*. 2006, Reiss, Thomas: Karlsruhe.
18. Bühlren, B., et al., *Assessment of the European community system of pharmacovigilance*. 2006.
19. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, D.G.f.K.-u.J., *Leitfaden zur Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Kindern*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2007. **155**(5): p. 457-458.
20. Douros, A., et al., *[Pharmacovigilance in Germany : It is about time]*. Internist (Berl), 2016. **57**(6): p. 616-23.
21. Blake, K.V., et al., *Enhanced Paediatric Pharmacovigilance at the European Medicines Agency: A Novel Query Applied to Adverse Drug Reaction Reports*. Paediatr Drugs, 2016. **18**(1): p. 55-63.
22. Rascher, W., *Fehlende Medikamentenzulassungen für Kinder—ein ethisches Dilemma*. Pädiatrie, 2017. **29**: p. 32-34.
23. Schroeder, L. and D.C. Stockwell, *The Persistent Challenge of Understanding Preventable Adverse Drug Events*. Pediatrics, 2018. **142**(3): p. e20181841.
24. Leitzen, S., et al., *Arzneimittelnebenwirkungen und Medikationsfehler bei Kindern*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2022. **170**(3): p. 217-227.

25. Gahr, M., et al., *Subjective reasons for non-reporting of adverse drug reactions in a sample of physicians in outpatient care*. *Pharmacopsychiatry*, 2016. **55**: p. 57-61.
26. Hasford, J., et al., *Physicians' knowledge and attitudes regarding the spontaneous reporting system for adverse drug reactions*. *Journal of clinical epidemiology*, 2002. **55**(9): p. 945-950.
27. Oberle, D., et al., *Pharmakovigilanz bei Kindern*. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 2010. **Ausgabe 3**: p. 16-18.
28. Kowalzik, F. and F. Zepp, *Aktuelle STIKO-Impfempfehlungen für Kinder und Jugendliche*. *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 2013. **12**(161): p. 1136-1145.
29. *Die Apotheke - Zahlen, Daten, Fakten*. 2020, ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
30. Inman, W., *Attitudes to adverse drug reaction reporting*. *British journal of clinical pharmacology*, 1996. **41**(5): p. 434-434.
31. Lopez-Gonzalez, E., M.T. Herdeiro, and A. Figueiras, *Determinants of under-reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. *Drug safety*, 2009. **32**: p. 19-31.
32. Gahr, M., et al., *Underreporting of adverse drug reactions: Results from a survey among physicians*. *European Psychiatry*, 2017. **41**(S1): p. S369-S369.
33. Kellogg, W.K., *Using logic models to bring together planning, evaluation, and action: logic model development guide*. Michigan: WK Kellogg Foundation, 2004.
34. Higgins, J.P., et al., *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2019: John Wiley & Sons.
35. Bayer, O., et al., *Praxisleitfaden Systematische Literaturrecherche der Universitätsmedizin Mainz*. 2019. **Version 1**.
36. Group, C.P.H., *Cochrane public health group data extraction and assessment template*. 2011.
37. Sterne, J.A., et al., *RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials*. *bmj*, 2019. **366**.
38. Jüni, P., et al., *Risk of bias in non-randomized studies of interventions (ROBINS-I): detailed guidance*. *Br Med J*, 2016.
39. Sterne, J.A., et al., *ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions*. *bmj*, 2016. **355**.
40. Sterne JAC, H.M., McAleenan A, Reeves BC, Higgins JPT, *Chapter 25: Assessing risk of bias in a non-randomized study*, in *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022)*. 2022.
41. Pfadenhauer, L.M., et al., *Making sense of complexity in context and implementation: the Context and Implementation of Complex Interventions (CICI) framework*. *Implementation science*, 2017. **12**(1): p. 1-17.
42. Mayring, P. and T. Fenzl, *Qualitative Inhaltsanalyse*, in *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. 2019, Springer. p. 633-648.
43. Neubert, A., et al., *A Complex Intervention to Prevent Medication-Related Hospital Admissions: Results of the Stepped-wedge Cluster Randomized Trial KiDSafe in Pediatrics*. *Deutsches Ärzteblatt International*, 2023. **120**(25): p. 425.
44. Urschitz, M., et al., *Evaluationsbericht - KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit*. 2021: <https://innovationsfonds.g-ba.de>.
45. Przyborski, A. and M. Wohlrab-Sahr, *Qualitative Sozialforschung: Ein Arbeitsbuch*. 2013, Walter de Gruyter.
46. McLaughlin, J.A. and G.B. Jordan, *Using logic models*. *Handbook of practical program evaluation*, 2010. **3**: p. 55-80.
47. Knowlton, L.W. and C.C. Phillips, *The logic model guidebook: Better strategies for great results*. 2012: Sage.
48. Herdeiro, M.T., et al., *Workshop-and telephone-based interventions to improve adverse drug reaction reporting*. *Drug safety*, 2012. **35**(8): p. 655-665.

49. Johansson, M.-L., S. Hägg, and S.M. Wallerstedt, *Impact of information letters on the reporting rate of adverse drug reactions and the quality of the reports: a randomized controlled study*. BMC clinical pharmacology, 2011. **11**(1): p. 1-6.
50. Lopez-Gonzalez, E., et al., *Effect of an educational intervention to improve adverse drug reaction reporting in physicians: a cluster randomized controlled trial*. Drug safety, 2015. **38**(2): p. 189-196.
51. Ribeiro-Vaz, I., et al., *Strategies to increase the sensitivity of pharmacovigilance in Portugal*. Revista de saude publica, 2011. **45**: p. 129-135.
52. Gerritsen, R., et al., *Effectiveness of pharmacovigilance training of General Practitioners*. Drug safety, 2011. **34**(9): p. 755-762.
53. Karlsson, S.A., et al., *The impact of a changed legislation on reporting of adverse drug reactions in Sweden, with focus on nurses' reporting*. European Journal of Clinical Pharmacology, 2015. **71**(5): p. 631-636.
54. Biagi, C., et al., *Underreporting in pharmacovigilance: an intervention for Italian GPs (Emilia–Romagna region)*. European journal of clinical pharmacology, 2013. **69**(2): p. 237-244.
55. Cereza, G., et al., *Effect of an intervention on the features of adverse drug reactions spontaneously reported in a hospital*. European journal of clinical pharmacology, 2010. **66**(9): p. 937-945.
56. Gony, M., et al., *Improving adverse drug reaction reporting in hospitals*. Drug safety, 2010. **33**(5): p. 409-416.
57. Humbert, X., et al., *Évaluation d'un nouvel outil en pharmacovigilance: la déclaration simplifiée en ligne pour les médecins généralistes*. Santé Publique, 2018. **30**(2): p. 225-232.
58. Picard, S., et al., *Impact de la mise en place d'un réseau régional de pharmacovigilance sur la notification d'effets indésirables: bilan à 3 ans*. Thérapie, 2015. **70**(3): p. 293-299.
59. Ribeiro-Vaz, I., et al., *Promoting spontaneous adverse drug reaction reporting in hospitals using a hyperlink to the online reporting form*. Drug safety, 2012. **35**(5): p. 387-394.
60. Eldridge, S., et al., *New cochrane risk of bias tool for cluster randomised tools*. Trials, 2017. **18**(S1): p. 230.
61. Carroll, C., et al., *A conceptual framework for implementation fidelity*. Implementation science, 2007. **2**(1): p. 1-9.
62. Agency, E.M. *Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen*. 2021 29.06.2022]; Available from: <https://www.adrreports.eu/de/eudravigilance.html>.
63. Oosterhuis, I., F.P. van Hunsel, and E.P. van Puijenbroek, *Expectations for feedback in adverse drug reporting by healthcare professionals in the Netherlands*. Drug safety, 2012. **35**: p. 221-232.
64. Kimland, E. and V. Od Lind, *Off-label drug use in pediatric patients*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012. **91**(5): p. 796-801.
65. Aly, A., et al., *Zentrale Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern innerhalb des Spontanmeldesystems der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)*. Arzneiverordnung in der Praxis, 2015. **42**(3): p. 105-110.
66. *Aktionsplan 2021-2024 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland, 2021*. BMG.
67. Neining, M.P., et al., *Physicians' perspectives on adverse drug reactions in pediatric routine care: a survey*. World Journal of Pediatrics, 2022. **18**(1): p. 50-58.
68. Al Dweik, R., et al., *Factors affecting patient reporting of adverse drug reactions: a systematic review*. British journal of clinical pharmacology, 2017. **83**(4): p. 875-883.
69. Gonzalez-Gonzalez, C., et al., *Strategies to improve adverse drug reaction reporting: a critical and systematic review*. Drug safety, 2013. **36**(5): p. 317-328.
70. Li, R., et al., *Effectiveness of interventions to improve adverse drug reaction reporting by healthcare professionals over the last decade: A systematic review*. Pharmacoepidemiology and drug safety, 2020. **29**(1): p. 1-8.

71. Paudyal, V., et al., *Interventions to improve spontaneous adverse drug reaction reporting by healthcare professionals and patients: systematic review and meta-analysis*. *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020. **19**(9): p. 1173-1191.
72. Shalviri, G., et al., *Improving adverse drug event reporting by health care professionals*. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017(3).
73. Paola, K. and G. Claudio, *The value of direct patient reporting in pharmacovigilance*. 2020, SAGE Publications Sage UK: London, England. p. 2042098620940164.
74. de Langen, J., et al., *Adverse Drug Reaction Reporting by Patients in the Netherlands Three Years of Experience*. *Drug Safety*, 2008. **31**(6): p. 515-524.
75. De Bock, F., M. Dietrich, and E. Rehfuss, *Evidenzbasierte Prävention und Gesundheitsförderung. Memorandum der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA)*. Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung, 2020.
76. Carroll, C., et al., *A conceptual framework for implementation fidelity*. *Implementation science*, 2007. **2**: p. 1-9.
77. Evans, R.E., et al., *When and how do 'effective' interventions need to be adapted and/or re-evaluated in new contexts? The need for guidance*. 2019, BMJ Publishing Group Ltd. p. 481-482.
78. Organization, W.H., *Advocacy, communication and social mobilization for TB control: a guide to developing knowledge, attitude and practice surveys*. 2008, World Health Organization.
79. Herrmann, A., et al., *[Epidemiology and prevention of heat-related adverse health effects on elderly people]*. *Z Gerontol Geriatr*, 2019. **52**(5): p. 487-502.
80. Beggs, P.J., *Impacts of climate and climate change on medications and human health*. *Aust N Z J Public Health*, 2000. **24**(6): p. 630-2.

## 9. Abkürzungsverzeichnis und Glossar

ABDA	Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e.V.
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker e.V.
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AMK	Arzneimittelkommission der Apotheker
AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
Biologicals	Biopharmazeutika
BVKJ	Bundesverband der Kinder- und Jugendärzte e.V.
EV	EudraVigilance®
GVP	Good Pharmacovigilance Practice
HCP	healthcare professionals (engl.) (deutsch: Angehörige der Gesundheitsberufe)
KAP	Knowledge-Attitude-Practice
KI	Konfidenzintervall
KiDSafe	Ein vom Innovationsfond-gefördertes Projekt zur Stärkung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Kindern und Jugendlichen
Komplexe Intervention	Eine aus mehreren Einzelkomponenten bestehende Intervention, die zusammen mit den Rahmenbedingungen des jeweiligen Systems kontextual wirkt
MAXQDA	Software zur computergestützten qualitativen Daten- und Textanalyse
MF	Medikationsfehler
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
PaedAMIS	Modul 1 von PaedPharm: eine webbasierte Arzneimittelinformationsdatenbank
PaedPharm	Eine neue Versorgungsform, die im Rahmen von KiDSafe (s.o.) implementiert und evaluiert wurde
PaedReport	Modul 3 von PaedPharm: System zur Meldung von UAWs
PaedZirk	Modul 2 von PaedPharm: Qualitätszirkel für Kinder- und Jugendärzte
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PU	Pharmazeutischer Unternehmer
PV	Pharmakovigilanz
QR-Code	Quick-Respond-Code
RoB 2.0	Risk Of Bias 2.0
RoB 2.0 CRT	Risk Of Bias 2.0 Cluster-randomised Trials

ROBINS-I	Risk Of Bias in Non-randomised Studies of Interventions
RR	Relatives Risiko
SPICO	Setting, Population, Intervention, Control, Outcome
SPSS	Statistik-Software
SWEDIS	Swedish National Data Service
T-Rezept	Rezept auf dem ausschließlich Thalidomid-haltige Medikamente verordnet werden dürfen
UAE	Unerwünschtes Arzneimittelereignis (Überbegriff für UAW + MF)
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

## 10. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1 Das Spontanmeldesystem in Deutschland inkl. Meldewege, eigene Darstellung nach [13] .....	5
Abbildung 2 UAW-Melderaten von Kindern und Jugendlichen (<19 Jahre) im europäischen Vergleich, 2004, Abbildung aus [16].....	6
Abbildung 3 Die fünf Säulen eines logischen Wirkmodells nach Kellog [33] .....	13
Abbildung 4 Logisches Wirkmodell - Wie die Intervention(en) wirken könn(t)e(n), eigene Darstellung .....	30
Abbildung 5 Flussdiagramm zu Recherche, Screening und Analyse von Originalarbeiten nach PRISMA [1] .....	32
Abbildung 6 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 10, Teil 1 (n=129).....	56
Abbildung 7 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 10, Teil 2 (n=129).....	57
Abbildung 8 Rubrik Attitude – Antworten auf Frage 11 (n=129) .....	60
Abbildung 9 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 1 (n=129) .....	63
Abbildung 10 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 2 (n=129) .....	64
Abbildung 11 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 19, Teil 3 (n=129) .....	64
Abbildung 13 Abschnitt PaedReport (n=96).....	67
Abbildung 14 Abschnitt PaedReport (n=96).....	68
Abbildung 14 Aufruf zur Teilnahme - PZ Forum .....	118
Abbildung 15 Aufruf zur Teilnahme - Newsletter Infectopharm (10/2021) .....	118
Abbildung 17 Verteilung auf die Bundesländer in denen die Apotheker tätig sind (n=114) .....	138
Abbildung 18 Verteilung auf die Bundesländer in denen die Ärzte tätig sind (n=14).....	138
Abbildung 19 Rubrik Zukunft – Antworten auf Frage 22 (n=114) .....	142

Tabelle 1 Vor- und Nachteile von aktiver und passiver Surveillance nach [11, 12] .....	4
Tabelle 2 Überblick über das CICI-Framework angepasst nach Pfadenhauer et al. 2018 [41] .....	18
Tabelle 3 Merkmale der Teilnehmer Abschlussbefragung n=96.....	24
Tabelle 4 Merkmale der Interviewteilnehmer (n=20).....	27
Tabelle 5 Ergebnisse der Studien mit positivem Interventionseffekt sortiert nach Alphabet (n=10) ..	35
Tabelle 6 Ergebnisse des Risk of Bias Assessments, RoB 2.0 CRT-I (n=4).....	40
Tabelle 7 Ergebnisse des Risk of Bias Assessments, ROBINS-I (n=7).....	41
Tabelle 8 Abschließende Bewertung zur Transferabilität ausgewählter Studien (n=12).....	44
Tabelle 9 Übersicht Best-Practice Beispiele für Deutschland (n=6) .....	47
Tabelle 10 Merkmale der Teilnehmer (N=129) .....	49
Tabelle 11 Zusatzqualifikationen der befragten Apotheker** .....	50
Tabelle 12 Übersicht der Arbeitsstätten in den die befragten Ärzte tätig sind (n=15).....	51
Tabelle 13 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 1 (n=129) .....	52
Tabelle 14 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 2 (n=129) .....	52
Tabelle 15 Rubrik Knowledge - Antworten auf Frage 3 (n=129) .....	53
Tabelle 16 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 4 (n=129) .....	54
Tabelle 17 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 9 (n=129) .....	55
Tabelle 18 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 10b.....	58
Tabelle 19 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 10a .....	59
Tabelle 20 Rangliste hilfreiche Maßnahmen zur Steigerung der UAE-Meldungen (Frage 22) .....	66
Tabelle 21 Überblick über die eingeschlossenen Studien (n=12) .....	122
Tabelle 23 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 7 .....	139
Tabelle 24 Rubrik Attitude - Antworten auf Frage 10a .....	139
Tabelle 25 Rubrik Attitude - Antworten auf Frage 10b .....	140
Tabelle 26 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 11a (n=15).....	140
Tabelle 27 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 18 (n=25) .....	141
Tabelle 28 Rubrik Practice - Antworten auf Frage 20 .....	141

## 11. Anhang

Anhang 1	Suchstrategien der Datenbanken
Anhang 2	Data Extraction Template
Anhang 3	Papierversion der anonymen Online-Umfrage
Anhang 4	Aufruf zur Teilnahme an der Online-Umfrage
Anhang 5	Datenerhebung KiDSafe: Fragebogen und Interviewleitfaden
Anhang 6	Übersichtstabelle über die eingeschlossenen Studien
Anhang 7	Übersichtstabelle Ländervergleich zur Transferabilitätsbewertung
Anhang 8	Ergebnisübersicht Transferabilitätsbeurteilung
Anhang 9	Tabellen und Abbildungen aus Kapitel 4. Ergebnisse
Anhang 10	Kategoriensystem KiDSafe-Interviews

## Anhang 1 – Suchstrategien der Datenbanken

### Web of Science

Anbieter: Clarivate Analytics, Datum der Suche: 4. Mai 2020, Sprachen: alle, Suchzeitraum: 2010 bis 2020, Publikationstyp: alle, Filter, etc.: keine, Anzahl Treffer: 447

Set	Results	Suchbegriffe
# 23	447	#22 AND #15 AND #12 AND #6
# 22	367,151	#21 OR #20 OR #19 OR #18 OR #17 OR #16
# 21	2,777	TS="health personnel"
# 20	120,895	TS=nurse*
# 19	174,83	TS=physician*
# 18	72,785	TS=doctor*
# 17	24,524	TS=pharmacist*
# 16	16,636	TS="healthcare professional*"
# 15	2,542,474	#14 OR #13
# 14	2,542,474	TS=report*
# 13	544	TS="reporting rate"
# 12	12,675	#11 OR #10 OR #9 OR #8 OR #7
# 11	5,868	TS=ADR
# 10	2,523	TS=ADE
# 9	909	TS="adverse drug event"
# 8	1,133	TS="medication error"
# 7	3,643	TS="adverse drug reaction"
# 6	163,249	#5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
# 5	318	TS="adverse drug reaction reporting"
# 4	235	TS="spontaneous reporting system"
# 3	158,458	TS=surveillance
# 2	64	TS=pharmacosurveillance
# 1	5,255	TS=pharmacovigilance

### Cochrane Library

Anbieter: Cochrane/John Wiley & Sons, Datum der Suche: 26. April 2020, Sprachen: Englisch, Suchzeitraum: Jan 2010 bis April 2020, Publikationstyp: Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers, Editorials, Special Collections, Filter, etc.: Trials zus. Auf Datum Originalpublikation 2010-2020 eingeschränkt, Anzahl Treffer: 75

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Medication Errors] explode all trees	399
#2	MeSH descriptor: [Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions] explode all trees	3463
#3	adverse drug? effect?	174667
#4	(adverse drug? event?):ti,ab,kw	7
#5	(adverse drug? reaction?):ti,ab,kw	69427
#6	("ADE"):ti,ab,kw	182
#7	("ADR"):ti,ab,kw	852
#8	(report* rate?):ti,ab,kw	69351
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	233548

#10	(intervention*):ti,ab,kw	376322
#11	(improv*):ti,ab,kw	369330
#12	(enhanc*):ti,ab,kw	68803
#13	(promot*):ti,ab,kw	42997
#14	(increas*):ti,ab,kw	375717
#15	(train*):ti,ab,kw	97915
#16	(program*):ti,ab,kw	114641
#17	(method*):ti,ab,kw	767420
#18	(approach):ti,ab,kw	58837
#19	(strateg*):ti,ab,kw	69697
#20	(effect*):ti,ab,kw	918545
#21	(surveillance*):ti,ab,kw	7527
#22	(factor*):ti,ab,kw	239070
#23	#10 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #22 OR #21 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	1326591
#24	MeSH descriptor: [Pharmacovigilance] explode all trees	15
#25	MeSH descriptor: [Adverse Drug Reaction Reporting Systems] explode all trees	82
#26	MeSH descriptor: [Product Surveillance, Postmarketing] explode all trees	191
#27	(pharmacovigilance*):ti,ab,kw	261
#28	(pharmacosurveillance*):ti,ab,kw	7
#29	(pharmaco surveillance):ti,ab,kw	6
#30	(post*marketing surveillance):ti,ab,kw	629
#31	(adverse drug reaction? reporting system?):ti,ab,kw	320
#32	(spontaneous reporting system?):ti,ab,kw	91
#33	spontan* report* system?	1906
#34	#33 NOT #32	1815
#35	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32	1221
#36	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #33	3021
#37	MeSH descriptor: [Health Personnel] explode all trees	8425
#38	MeSH descriptor: [Physicians] explode all trees	1934
#39	MeSH descriptor: [Pharmacists] explode all trees	559
#40	MeSH descriptor: [Nurses] explode all trees	1162
#41	(health* professional?):ti,ab,kw	12302
#42	(nurse?):ti,ab,kw	23212
#43	(doctor?):ti,ab,kw	13760
#44	(pharmacist?):ti,ab,kw	4092
#45	(health* provider?):ti,ab,kw	11251
#46	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45	60285
#47	#9 AND #23 AND #35 AND #46	89
#48	#9 AND #23 AND #35 AND #46 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Jan 2020, in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials, Clinical Answers, Editorials, Special collections	81
#49	#9 AND #23 AND #35 AND #46 with Publication Year from 1900 to 2009, in Trials	11
#50	#48 NOT #49	75

## CINHAL Database

Anbieter: EBSCO Information Services, Datum der Suche: 20. April 2020, Sprachen: alle, Suchzeitraum: 2010 bis 2020, Publikationstyp: alle, Filter, etc.: keine, Anzahl Treffer: 390

ID	Search	Hits
S40	S6 AND S16 AND S26 AND S38 (Limiters - Published Date: 20100101-20201231)	390
S39	S6 AND S16 AND S26 AND S38	473
S38	TI ( intervention* or program* or training# or method# or factor# ) OR AB ( intervention* or program* or training# or method# or factor# ) OR TI ( improv* or enhanc* or monitor* or increas* ) OR AB ( improv* or enhanc* or monitor* or increas* )	2,781,511
S37	TI ( improv* or enhanc* or monitor* or increas* ) OR AB ( improv* or enhanc* or monitor* or increas* )	1,636,671
S36	TI increas* OR AB increas*	949,942
S35	TI monitor* OR AB monitor*	154,656
S34	TI enhanc* OR AB enhanc*	197,269
S33	TI improv* OR AB improv*	705,934
S32	TI ( intervention* or program* or training# or method# or factor# ) OR AB ( intervention* or program* or training# or method# or factor# )	2,075,379
S31	TI method# OR AB method#	1,094,837
S30	TI factor# OR AB factor#	661,108
S29	TI training# OR AB training#	199,857
S28	TI program* OR AB program*	386,306
S27	TI intervention* OR AB intervention*	459,197
S26	MH "Adverse Drug Event+" OR TI ( adverse drug event# or adverse drug reaction# or adverse drug effect# ) OR AB ( adverse drug event# or adverse drug reaction# or adverse drug effect# ) OR TI ( ADE or ADR ) OR AB ( ADE or ADR ) OR TI reporting rate OR AB reporting rate	69,566
S25	TI reporting rate OR AB reporting rate	14,402
S24	TI ( ADE or ADR ) OR AB ( ADE or ADR )	2,750
S23	TI ADR OR AB ADR	1,938
S22	TI ADE OR AB ADE	840
S21	TI ( adverse drug event# or adverse drug reaction# or adverse drug effect# ) OR AB ( adverse drug event# or adverse drug reaction# or adverse drug effect# )	29,661
S20	TI adverse drug effect# OR AB adverse drug effect#	15,090
S19	TI adverse drug reaction# OR AB adverse drug reaction#	7,445
S18	TI adverse drug event# OR AB adverse drug event#	15,989
S17	MH "Adverse Drug Event+"	30,630
S16	MH "Health Personnel+" OR TI ( health* professional* or health* personnel or nurse* or physician* or doctor* or pharmacist* ) OR AB ( health* professional* or health* personnel or nurse* or physician* or doctor* or pharmacist* )	1,054,420
S15	TI ( health* professional* or health* personnel or nurse* or physician* or doctor* or pharmacist* ) OR AB ( health* professional* or health* personnel or nurse* or physician* or doctor* or pharmacist* )	664,209
S14	TI pharmacist* OR AB pharmacist*	20,001
S13	TI doctor* OR AB doctor*	64,347
S12	TI physician* OR AB physician*	152,046
S11	TI nurse* OR AB nurse*	373,572

S10	TI health* personnel OR AB health* personnel	13,505
S9	TI health* professional* OR AB health* professional*	126,952
S8	MH "Health Personnel+" OR MH "Nurses+" OR MH "Physicians+" OR MM "Pharmacists"	597,773
S7	MH "Health Personnel+"	597,773
S6	(MM "Pharmacovigilance") OR TI ( pharmacovigilance or adverse drug reaction# reporting ) OR AB ( pharmacovigilance or adverse drug reaction# reporting ) OR TI pharmacosurveillance OR AB pharmacosurveillance OR TI post marketing surveillance OR AB post marketing surveillance OR TI spontaneous reporting system# OR AB spontaneous reporting system#	2,716
S5	TI spontaneous reporting system# OR AB spontaneous reporting system#	316
S4	TI post marketing surveillance OR AB post marketing surveillance	330
S3	TI pharmacosurveillance OR AB pharmacosurveillance	21
S2	TI ( pharmacovigilance or adverse drug reaction# reporting ) OR AB ( pharmacovigilance or adverse drug reaction# reporting )	2,111
S1	MM Pharmacovigilance	763

## Embase

Anbieter: Elsevier, Datum der Suche: 25. April 2020, Sprachen: alle, Suchzeitraum: 2010 bis 2020, Publikationstyp: alle, Filter, etc.: limit to embase, Anzahl Treffer: 942

ID	Search	Hits
	exp pharmacovigilance/	1224
2	pharmacovigilance.tw.	9785
3	pharmacovigilance.dj.	0
4	exp drug surveillance program/ or exp postmarketing surveillance/	34776
5	drug Surveillance program*.tw.	42
6	postmarketing Surveillance.tw.	1361
7	adverse drug reaction reporting system*.tw.	61
8	pharmacosurveillance.tw.	143
9	pharmaco Surveillance.tw.	16
10	spontan* report* System*.tw.	718
<b>11</b>	<b>1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10</b>	<b>37696</b>
12	health practitioner/	55260
13	Health practitioner*.tw.	5599
14	health professional*.tw.	64314
15	physician/	257265
16	physician*.tw.	459279
17	exp pharmacist/	71203
18	pharmacist*.tw.	65428
19	nurse/	105411
20	Nurse*.tw.	259918
21	doctor*.tw.	149281
22	health care personnel/	152536
23	Health care personnel.tw.	2372
24	Health personnel.tw.	3303
25	Health care Provider*.tw.	41270
26	HealthCare Provider*.tw.	30041
27	HealthCare personnel.tw.	2068

<b>28</b>	<b>12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27</b>	<b>1155698</b>
<b>29</b>	<b>11 and 28</b>	<b>7047</b>
30	adverse drug reaction/	109054
31	adverse drug reaction*.tw.	22862
32	Adverse drug Event*.tw.	5564
33	ADR.tw.	12783
34	ADE.tw.	3193
35	drug related side effect*.tw.	728
36	medication error*.tw.	8408
37	adverse drug effect*.tw.	1808
38	reporting rate.tw.	1019
39	report* rate*.tw.	7120
40	39 not 38	6101
41	reporting rate*.tw.	1997
<b>42</b>	<b>30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 41</b>	<b>145430</b>
<b>43</b>	<b>11 and 28 and 42</b>	<b>2888</b>
44	Intervention*.tw.	1294563
45	program*.tw.	975312
46	Training.tw.	467439
47	method*.tw.	8782237
48	factor*.tw.	3783170
49	effect*.tw.	6853017
50	Approach*.tw.	2007413
51	incentive*.tw.	31184
52	Surveillance*.tw.	223687
53	monitor*.tw.	948513
54	enhanc*.tw.	1547663
55	improv*.tw.	3148233
56	increas*.tw.	6149680
57	Train*.tw.	617325
58	strateg*.tw.	1327418
59	<b>44 or 45 or 46 or 47 or 48 or 49 or 50 or 51 or 52 or 53 or 54 or 55 or 56 or 57 or 58</b>	<b>17425562</b>
60	<b>11 and 28 and 42 and 59</b>	<b>2709</b>
61	60	2709
62	limit 61 to yr="2010 - 2020"	2105
63	limit 62 to (human and embase)	902
64	limit 63 to (human and conference abstracts)	0
65	62 not 63	1203
66	62	2105
67	limit 66 to embase	942
68	67 not 63	40

Anhang 2 – Data Extraction Template

Characteristics of included studies		Covidence #	
		Study ID	
		Title	
		Author(s)	
		Country in which the study conducted	
		Type of Publication	
	Methods	Aim of study	
		Study design	
		Start date of study	
		End date of study	
	Participants	Population description	
		Type of Health Professionals (Population)	
		Inclusion criteria	
		Exclusion criteria	
		Method of recruitment of participants	
		Total number of participants	
		Number of participants	
		No. of missing participants	
		Reasons missing	
		Type of patient population (NOT PICO-Population)	
	Intervention	Intervention description	
		length of intervention	
		Start date of intervention	
		End date of intervention	
		length of follow up	
		Start date of follow-up	
		End date of follow-up	
Com parat or	Type of intervention		
	Description of comparator		
Outcomes	Type of comparator		
	Outcome description		
	Time points measured/reported		
	Post-intervention or change from baselines		
	source of data (for outcome measurement)		
	Type of outcome/reanalysis required		
	Study results		
	Unit of analysis		
	Statistical methods used and appropriateness of these		
	Statistical significance (p<0,05)		
Power	Power		
Setti ng	Setting description		
	Setting type		
Further notes	Notes		

## Anhang 3 - Papierversion der anonymen Online-Umfrage

### Knowledge

<b>1. Zu welcher Berufsgruppe gehören Sie?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Apothekerin / Apotheker</li> <li><input type="radio"/> Pharmazeutin im Praktikum</li> <li><input type="radio"/> Student/in der Pharmazie → Ende</li> <li><input type="radio"/> Ärztin / Arzt</li> <li><input type="radio"/> Ärztin im Praktikum (PJler)</li> <li><input type="radio"/> Student/in der Medizin → Ende</li> </ul>
---

<b>2. Haben Sie regelmäßigen Patientenkontakt?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ja</li> <li><input type="radio"/> Nein</li> <li><input type="radio"/> Teils / Teils</li> </ul>
--

### Knowledge

1. Welchen Zweck erfüllt Pharmakovigilanz? Was ist Pharmakovigilanz?			
	Trifft nicht zu	Trifft zu	Keine Ahnung.
Pharmakovigilanz ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Entdeckung, Erfassung, Bewertung und Vorbeugung von Nebenwirkungen.		<input checked="" type="checkbox"/>	
Sie trägt langfristig zu einer besseren Patientensicherheit bei.		<input checked="" type="checkbox"/>	
Pharmakovigilanz umfasst ebenfalls den Bereich Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS).		<input checked="" type="checkbox"/>	
Pharmakovigilanz endet, sobald ein Arzneimittel 10 Jahre nach der Zulassung immer noch als „sicher“ bezeichnet wird.			

2. Was aus der folgenden Liste sollte in Deutschland gemeldet werden? (UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung)			
	Trifft nicht zu	Trifft zu	Keine Ahnung.
Schwerwiegende UAWs (= tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führt, eine angeborene Missbildung bzw. einen Geburtsfehler darstellt)		<input checked="" type="checkbox"/>	
Leichte UAWs (= vorübergehende, leichte Reaktionen)		<input checked="" type="checkbox"/>	
Schwerwiegende, aber bereits bekannte UAWs (= solche die in der Fachinformation bzw. im Beipackzettel aufgeführt sind)		<input checked="" type="checkbox"/>	
UAWs, die bei neu zugelassenen Medikamenten auftreten		<input checked="" type="checkbox"/>	
UAWs, die während eines off-label-Use auftreten		<input checked="" type="checkbox"/>	
Fälle von Impfkomplicationen (z.B. Fieberkrämpfe, allergische Reaktionen, etc.)		<input checked="" type="checkbox"/>	

1

### Knowledge

Fälle von Impfreaktionen (z.B. Rötungen, Schwellungen an der Injektionsstelle, Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen)	<input checked="" type="checkbox"/>		
UAWs, die nach der Anwendung von Blutprodukten auftreten		<input checked="" type="checkbox"/>	
Medikationsfehler (z.B. falsche Anwendung, Über- oder Unterdosierung)		<input checked="" type="checkbox"/>	
Fälle von Arzneimittel-Missbrauch		<input checked="" type="checkbox"/>	
UAWs, die durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auftreten		<input checked="" type="checkbox"/>	
Mangelnde Wirkung eines Arzneimittels (z.B. bei hormonellen Kontrazeptiva)	<input checked="" type="checkbox"/>		

3. Wozu dient die Meldung von UAW-Verdachtsfällen? UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung			
Die spontane Verdachtsmeldung...			
	Trifft nicht zu	Trifft zu	Keine Ahnung.
... liefert Hinweise auf seltene, bislang unbekannt Nebenwirkungen.		<input checked="" type="checkbox"/>	
... schützt den Pharmahersteller rechtlich vor Schadensersatzklagen.	<input checked="" type="checkbox"/>		
... gibt Hinweise auf die Erhöhung der Häufigkeit von bereits bekannten Nebenwirkungen.		<input checked="" type="checkbox"/>	
... führt zur Aufdeckung von Nebenwirkungen, die auf Qualitätsmängel zurück zu führen sind.		<input checked="" type="checkbox"/>	
... gibt Hinweise auf Veränderungen der Art und Schwere bekannter Nebenwirkungen.		<input checked="" type="checkbox"/>	

4. Wie ist die Meldung von UAWs in Deutschland geregelt? UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung			
	Trifft nicht zu	Trifft zu	Keine Ahnung.
Die Meldung von UAWs ist eine berufsrechtliche Verpflichtung für Ärztinnen und Ärzte.		<input checked="" type="checkbox"/>	
Die Meldung von UAWs ist eine berufsrechtliche Verpflichtung für Apothekerinnen und Apotheker.		<input checked="" type="checkbox"/>	
Patienten können selbstständig UAWs melden.		<input checked="" type="checkbox"/>	

<b>5. Informieren Sie sich regelmäßig zu aktuellen Themen der Pharmakovigilanz?</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ja</li> <li><input type="radio"/> Nein</li> </ul>
Falls ja, dann weiter mit Frage 6 und 7:

2

**Knowledge**

6. Falls ja, wie oft informieren Sie sich zu aktuellen Themen der Pharmakovigilanz?

- Täglich
- Wöchentlich
- Monatlich
- Jährlich
- \*Sonstiges bitte angeben

7. Welche der folgenden Quellen nutzen Sie für Ihre Informationen am häufigsten: Mehrfachnennungen sind möglich.

- Newsletter des Pharmazeutischen Unternehmers
- Rote-Hand-Brief
- BfArM Bulletin zur AMTS
- AMK-Meldungen in der Deutschen Apothekerzeitung / Pharmazeutischen Zeitung
- Seminare / Schulungen / Fortbildungen der Berufskammer
- \*Sonstiges bitte angeben

8. Sind Sie Mitglied in einem Pharmakovigilanz-Team oder einer AMTS-Task-Force oder Vergleichbarem\*?

- Ja
- Nein
- \*Sonstiges bitte angeben

9. Bitte geben Sie nachfolgend an, welchen der aufgelisteten Begriffe Sie schon einmal gehört haben oder Ihnen vertraut sind?

	Noch nie davon gehört	Ich habe schon davon gehört, bin aber nicht vertraut damit	Ich habe schon davon gehört und bin vertraut damit
EudraVigilance			
VigiBase			
Uppsala Monitoring Centre			
Umgedrehtes schwarzes Dreieck ▼			
www.nebenwirkungen.pei.de (damit ist nicht die Seite www.nebenwirkungen.de gemeint)			
GVP (Guideline on good pharmacovigilance practices)			

**Attitude**

10. Bitte beurteilen Sie die folgenden Aussagen.

	Stimme gar nicht zu	Stimme eher nicht zu	Unentschieden	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
Ich bin überzeugt, dass Pharmakovigilanz maßgeblich die Arzneimitteltherapiesicherheit und damit auch die Patientensicherheit erhöhen kann.					
Ich denke, dass Pharmakovigilanz besonders in der Pädiatrie einen hohen Stellenwert einnehmen sollte.					
Meiner Meinung nach, ist die Meldung von Nebenwirkungen jeglicher Art und Schwere wichtig und nötig in der Pädiatrie.					
Ich verlasse mich darauf, dass alle in Deutschland zugelassenen Arzneimittel ausreichend sicher und getestet sind.					
Ich glaube, dass die Erkennung, Meldung und Vermeidung von UAWs in der Pädiatrie gesteigert werden muss.					
Ich denke, dass in der Praxis viele Nebenwirkungen, die bei Kindern auftreten nicht vollumfänglich gemeldet werden.					
Ich denke, dass in der Praxis viele Nebenwirkungen, die bei Kindern auftreten nicht als solche erkannt werden.					
Falls Sie denken, dass UAWs nicht ausreichend gemeldet werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen? Bitte erläutern Sie dies kurz. <i>Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring</i>					
Falls Sie denken, dass UAWs nicht erkannt werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen? Bitte erläutern Sie dies kurz. <i>Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring</i>					

11. Bitte beurteilen Sie die folgenden Aussagen zur Pharmakovigilanz speziell in der Pädiatrie bzw. im Bereich der Kinderarzneimittel.

Pharmakovigilanz in der Pädiatrie / bei Kinderarzneimitteln ist wichtig, weil:

	Stimme überhaupt nicht zu	Stimme eher nicht zu	Unentschieden	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu
...Kinder im Vergleich zu Erwachsenen anfälliger für die Entwicklung von UAWs sind.					

**Attitude**

...es immer noch einen deutlichen Mangel an kindgerechten Arzneimitteln bzw. Arzneiformen gibt.					
...Nebenwirkungen bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen öfter unbemerkt bleiben.					
...das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil eines Kinderarzneimittels aus Mangel an Zulassungsstudien kontinuierlich überwacht werden muss.					
... off-label-Anwendungen das Sicherheitsprofil eines Kinderarzneimittels verändert.					
Falls der Ihrer Meinung nach wichtigste Grunde hier nicht genannt wurde, was wäre dieser? <i>Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring</i>					

**12. Wer ist Ihrer Meinung nach verantwortlich für die Meldung von UAWs? Mehrfachnennung sind möglich.**

- Ärztin / Arzt
- Apothekerin / Apotheker
- Pflegepersonal
- Patienten

**Practice**

**13. Haben Sie schon einmal eine Nebenwirkung (UAW) oder einen Medikationsfehler (MF) beobachtet?**

- Ja
- nein

**14. Haben Sie schon einmal eine UAW oder MF gemeldet?**  
*(Qualitätsmängel am Arzneimittel nicht eingeschlossen)*

- Ja
- nein

<p><b>Filterfrage falls ja:</b></p> <p><b>15. Über welchen Weg haben Sie gemeldet?</b>                  Bitte nennen Sie den von Ihnen am häufigsten verwendeten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Fax</li> <li><input type="checkbox"/> Email</li> <li><input type="checkbox"/> Homepage</li> <li><input type="checkbox"/> Telefon</li> </ul> <p><b>16. An wen haben Sie gemeldet?</b>                  (Mehrfachnennung sind möglich.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte)</li> <li><input type="checkbox"/> Pharmazeutischer Hersteller</li> <li><input type="checkbox"/> AMK (Arzneimittelkommission der Apotheker)</li> <li><input type="checkbox"/> AkdÄ (Arzneimittelkommission der deutschen Ärzte)</li> <li><input type="checkbox"/> Embryotox.de</li> <li><input type="checkbox"/> PEI (Paul-Ehrlich-Institut)</li> <li><input type="checkbox"/> EMA (European Medicine Agency)</li> <li><input type="checkbox"/> *Sonstiges bitte angeben</li> </ul> <p><b>17. Wie oft haben Sie im Laufe Ihrer Berufstätigkeit schon eine UAW gemeldet (Qualitätsmängel am Arzneimittel nicht eingeschlossen)?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Noch nie</li> <li><input type="radio"/> 1 – 3 Mal</li> <li><input type="radio"/> 4 – 6 Mal</li> <li><input type="radio"/> 7 - 9 Mal</li> <li><input type="radio"/> Mehr als 10 Mal</li> </ul>	<p><b>Filterfrage falls nein:</b></p> <p><b>18. Wieso haben Sie bisher noch keine UAW gemeldet?</b>                  Bitte nennen Sie uns Ihre Gründe.                  (Mehrfachnennungen sind möglich.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ich habe bisher noch kein UAW beobachtet.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich weiß nicht wie das geht.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich war mir nicht sicher, ob die UAW überhaupt meldewürdig ist.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich bin nicht befugt zu melden.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich hatte zu wenig Informationen über den Patienten für eine Meldung.</li> <li><input type="checkbox"/> Das übernimmt bei uns jemand anderes.</li> <li><input type="checkbox"/> Der bürokratische Aufwand ist mir einfach zu groß.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich habe keine Zeit für Rückfragen der Meldebehörde.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich sehe darin keinen Nutzen.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich Sorge mich um rechtliche Konsequenzen, wenn eine UAW durch eine meiner Verordnungen / Empfehlungen auftritt.</li> <li><input type="checkbox"/> Ich habe keine Zeit, die Meldeformulare auszufüllen.</li> <li><input type="checkbox"/> *Sonstiges bitte angeben</li> </ul>
--	--

**Practice**

19. Bitte bewerten Sie die folgenden Antworten.

	Stimme gar nicht zu	Stimme eher nicht zu	Unentschieden	Stimme eher zu	Stimme voll und ganz zu	Trifft auf mich nicht zu.
Ich fühle mich sicher im Umgang mit UAWs.						
Ich glaube, ich erkenne eine UAW, wenn ich sie sehe.						
Ich kläre jeden Patienten bzw. die Eltern /Erziehungsberechtigten/ Kunden aktiv über mögliche Nebenwirkungen auf.						
Ich erfrage bei meinen Patienten bzw. Eltern / Erziehungsberechtigten/ Kunden aktiv, ob bei ihnen UAWs aufgetreten sind.						
Ich erfrage bei meinen Patienten bzw. Eltern / Erziehungsberechtigten /Kunden aktiv, ob Allergien vorliegen.						
Ich nehme mir Zeit, die richtige Anwendung des Arzneimittels meinen Patienten bzw. Eltern / Erziehungsberechtigten /Kunden zu erklären.						
Ich habe nach einem aufgetretenen UAW schon einmal mein Verschreibungsverhalten nachhaltig geändert bzw. meine Empfehlung geändert						
Das aktuelle UAE-Meldeverfahren finde ich angemessen und einfach in der Praxis durchzuführen.						

20. Falls Sie mit dem UAE-Meldefomular nicht zufrieden sind, beschreiben Sie uns bitte kurz, was Sie an dem Formular stört.

*Qualitative Inhaltsanalyse nach Mayring*

21. Falls Sie mit den aktuellen Kommunikationswegen nicht zufrieden sind, welche Form der Meldung bevorzugen Sie?

- E-Mail
- Homepage
- App
- Telefon
- \*Sonstiges bitte angeben

**Future**

22. Aus Ihrer Sicht, wie hilfreich könnten die folgenden Strukturen sein, damit künftig mehr UAWs gemeldet werden?

	Überhaupt nicht hilfreich	Eher nicht hilfreich	Unentschieden	Vermutlich hilfreich	auf jeden Fall hilfreich
Ein erleichtertes / bürokratieärmeres Meldeverfahren					
Der Einsatz von Pharmakovigilanz-Beauftragten in der Apotheke bzw. Praxis / Klinik					
Regelmäßige Nachfragen durch die Aufsichtsbehörden					
Mehr Fokus auf dieses Thema während des Studiums					
Regelmäßige Schulungen (Qualitätszirkel, Fortbildungen, etc.)					
Mehr Feedback / Transparenz was mit der Meldung passiert					
Finanzielle Anreize für die meldende Stelle					
Sanktionen für Stellen, die keine UAWs melden					
Unterstützung durch ein regionales Pharmakovigilanz-Netzwerk unter Kollegen					
Einen persönlichen Ansprechpartner (Kordinator), der in solchen Fragen weiterhilft					

Covid

23. Was hat sich seit der SARS-CoV-19-Pandemie im Bezug auf Pharmakovigilanz und die Meldung von Nebenwirkungen für Sie verändert? Bitte beurteilen Sie folgende Aussagen.						
	Stimme garnicht nicht zu	Stimme eher nicht zu	Unentschlossen	Stimme teilweise zu	Stimme voll und ganz zu	Trifft auf mich nicht zu
Seit Beginn der Corona-Pandemie bin ich aufmerksamer geworden, bei der Erkennung möglicher Nebenwirkungen.						
Mein Vertrauen in das Zulassungsverfahren der EMA ist gesunken.						
Mein Vertrauen in die Sicherheitsbewertung des PEIs bzw. des BfArMs ist gesunken.						
Patienten bzw. Eltern / Erziehungsberechtigten /Kunden fragen mich nun häufiger zur Nutzen-Risiko-Bewertung ihrer Medikamente. (gemeint sind Medikamente im allgemeinen)						
Die allgemeine Sorge vor UAWs ist unter meinen Patienten / Kunden gestiegen.						
Die allgemeine Sorge vor UAWs ist unter meinen Kollegen gestiegen.						

Soziodemographie

Filter Arzt / Apotheker

Arzt
<p>24. Bitte geben Sie Ihr Geschlecht an.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Weiblich</li> <li><input type="radio"/> Männlich</li> <li><input type="radio"/> Divers</li> <li><input type="radio"/> Möchte ich nicht beantworten</li> </ul>
<p>25. Wie alt sind Sie?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> 20-24 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 25-29 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 30-34 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 35-39 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 40-44 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 45-49 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 50-54 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 55-59 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 60-64 Jahre</li> <li><input type="radio"/> 65 Jahre oder älter</li> </ul>
<p>26. Welchen Facharzt-Titel führen Sie oder streben Sie an? Mehrfachnennungen sind möglich. Facharzt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> keinen</li> <li><input type="radio"/> Allgemeinmedizin</li> <li><input type="radio"/> Frauenheilkunde und Geburtshilfe</li> <li><input type="radio"/> Innere Medizin</li> <li><input type="radio"/> Kinder- und Jugendmedizin</li> <li><input type="radio"/> Kinder- und Jugendpsychiatrie und –psychotherapie</li> <li><input type="radio"/> Klinische Pharmakologie</li> <li><input type="radio"/> Psychiatrie und Psychotherapie</li> <li><input type="radio"/> *Sonstiges bitte angeben</li> </ul>
<p>27. Wie viele Jahre sind Sie bereits als Ärztin bzw. Arzt tätig?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Weniger als 3</li> <li><input type="radio"/> 4-6</li> <li><input type="radio"/> 7-9</li> <li><input type="radio"/> 10-12</li> <li><input type="radio"/> 13-15</li> <li><input type="radio"/> 16-18</li> <li><input type="radio"/> 19-21</li> <li><input type="radio"/> Mehr als 22</li> </ul>
<p>28. Wo arbeiten Sie derzeit?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Kommunales Krankenhaus</li> <li><input type="radio"/> Universitätsklinik oder Maximalversorger</li> <li><input type="radio"/> Privatklinik</li> <li><input type="radio"/> Kinderarztpraxis</li> <li><input type="radio"/> Hausarztpraxis</li> <li><input type="radio"/> Industrie</li> <li><input type="radio"/> *Sonstiges bitte angeben</li> </ul>

### Soziodemographie

29. In welchem Bundesland üben Sie Ihre Tätigkeit aus? *(Drop-Down-Menü)*

- Baden-Württemberg
- Bayern
- Berlin
- Brandenburg
- Bremen
- Hamburg
- Hessen
- Mecklenburg-Vorpommern
- Niedersachsen
- Nordrhein-Westfalen
- Rheinland-Pfalz
- Saarland
- Sachsen
- Sachsen-Anhalt
- Schleswig-Holstein
- Thüringen

### Apotheker

30. Bitte geben Sie Ihr Geschlecht an.

- Weiblich
- Männlich
- Divers
- Möchte ich nicht beantworten

31. Wie alt sind Sie?

- 20-24 Jahre
- 25-29 Jahre
- 30-34 Jahre
- 35-39 Jahre
- 40-44 Jahre
- 45-49 Jahre
- 50-54 Jahre
- 55-59 Jahre
- 60-64 Jahre
- 65 Jahre oder älter

32. Welchen Fachapotheker-Titel bzw. Weiterbildung führen Sie oder streben Sie an?

Fachapotheker für bzw. Weiterbildung in:

Mehrfachnennungen sind möglich.

- keinen
- Allgemeinpharmazie
- Klinische Pharmazie
- Arzneimittelinformation
- Öffentliches Gesundheitswesen
- \*Sonstiges bitte angeben

33. Wie viele Jahre sind Sie bereits als Apothekerin bzw. Apotheker tätig?

- Weniger als 3
- 4-6
- 7-9
- 10-12
- 13-15
- 16-18

11

### Soziodemographie

- 19-21
- Mehr als 22

34. Wo arbeiten Sie derzeit?

- Krankenhausapotheke
- Offizin-Apotheke
- Industrie
- \*Sonstiges bitte angeben

35. In welchem Bundesland üben Sie Ihre Tätigkeit aus? *(Drop-Down-Menü)*

- Baden-Württemberg
- Bayern
- Berlin
- Brandenburg
- Bremen
- Hamburg
- Hessen
- Mecklenburg-Vorpommern
- Niedersachsen
- Nordrhein-Westfalen
- Rheinland-Pfalz
- Saarland
- Sachsen
- Sachsen-Anhalt
- Schleswig-Holstein
- Thüringen

12

### Befragung zur »Pharmakovigilanz in der Pädiatrie«

Im Rahmen einer Doktorarbeit an der Universitätsmedizin Mainz werden mit Hilfe eines Online-Fragebogens verschiedene Aspekte des Spontanmeldesystems unter Offizin/Krankenhausapothekern und Ärzten untersucht. Die Doktorarbeit wird betreut von Frau Professor Dr. Irene Krämer.

Die Ergebnisse der Befragung sollen Aufschluss darüber geben, welchen Stellenwert die Meldung von Nebenwirkungen im beruflichen Alltag einnimmt und wie das hiesige System unterstützt oder angepasst werden kann, um den Aufgaben gerecht zu werden. Der Fokus liegt dabei auf dem Bereich der Kinderarzneimittel.

- Die Befragung ist **freiwillig** und erfolgt **anonym**.
- Der geschätzte Zeitaufwand beträgt **etwa 15 bis 20 Minuten**.
- Für Ihre Teilnahme danken wir sehr.

Bei Interesse können Sie den Fragebogen über den folgenden Link oder den QR-Code bis **15. Oktober 2021** aufrufen und elektronisch ausfüllen:

[https://www.sosicurvey.de/Pharmakovigilanz\\_Paediatric/](https://www.sosicurvey.de/Pharmakovigilanz_Paediatric/)

Bei Fragen oder weiteren Anliegen wenden Sie sich bitte an die verantwortliche Ansprechpartnerin.



Apothekerin Dorothee Malonga Makosi, MPH, Universitätsmedizin Mainz, Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Obere Zahlbacher Straße 69, 55131 Mainz, E-Mail: dmalonga@uni-mainz.de

Abbildung 14 Aufruf zur Teilnahme - PZ Forum

### Umfrage im Rahmen einer Doktorarbeit

Liebe Kinderärztinnen und Kinderärzte,

zum Schluss unseres aktuellen Newsletters bitten wir Sie noch um Ihre Erfahrung:

Es handelt sich um eine Befragung zur „**Pharmakovigilanz in der Pädiatrie**“

Im Rahmen einer Doktorarbeit an der Universitätsmedizin Mainz werden mit Hilfe eines Online-Fragebogens verschiedene Aspekte des Spontanmeldesystems unter Kinderärzten und Offizin/Krankenhausapothekern untersucht. Die Ergebnisse der Befragung sollen Aufschluss darüber geben, welchen Stellenwert die Meldung von Nebenwirkungen im beruflichen Alltag einnimmt und wie das hiesige System unterstützt oder angepasst werden kann, um den Aufgaben gerecht zu werden. Der Fokus liegt dabei auf dem Bereich der Kinderarzneimittel. **Ziel ist es also, Ihnen zukünftig die Meldung von Nebenwirkungen zu erleichtern!**

Die Befragung ist **freiwillig** und erfolgt **anonym**. Der geschätzte Zeitaufwand beträgt **etwa 15 bis 20 Minuten**.

Bei Interesse können Sie den Fragebogen **bis 30. November 2021** aufrufen und elektronisch ausfüllen.

Für Ihre Teilnahme danken wir Ihnen sehr.

Die Doktorarbeit wird betreut von Frau Prof. Dr. Irene Krämer.

Bei Fragen oder weiteren Anliegen wenden Sie sich bitte an die verantwortliche Ansprechpartnerin, Apothekerin Dorothee Malonga Makosi,

MPH Universitätsmedizin Mainz | Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik | Obere Zahlbacher Str. 69 | 55131 Mainz | [dmalonga@uni-mainz.de](mailto:dmalonga@uni-mainz.de)

Fragebogen

Abbildung 15 Aufruf zur Teilnahme - Newsletter Infectopharm (10/2021)

## Anhang 5 – Datenerhebungsinstrumente KiDSafe



Verbesserung der Versorgung von  
Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln  
Fragebogen zur Intervention

Datum

Arzt\_ID

Liebe Ärztinnen und Ärzte,

wir bedanken uns sehr herzlich für Ihre Teilnahme am Projekt KiDSafe.

Zur abschließenden Evaluation des Projekts würden wir Ihnen gerne noch einige Fragen zu Ihrer Zufriedenheit und zur Relevanz von KiDSafe stellen. Nehmen Sie sich hierfür bitte ca. 15 Minuten Zeit.

Wir danken Ihnen für Ihre Mithilfe!

1. Bitte beurteilen Sie im Folgenden spezifische Aussagen zur Datenbank PaedAMIS (kinderformularium.de).

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft eher nicht zu	Unentschieden	Trifft teilweise zu	Trifft voll und ganz zu
Ich bin voll und ganz zufrieden mit PaedAMIS.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PaedAMIS ist eine große Hilfe in meiner täglichen Arbeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich habe das Gefühl, dass ich Arzneimittel durch PaedAMIS gezielter und sicherer verordnen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich würde PaedAMIS nach Ende der Maßnahme weiter nutzen wollen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Online-Plattform enthält alle Funktionen, die ich benötige, um entsprechende (Dosierungs-)Informationen zu den Medikamenten zu finden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft, welche zusätzlichen Funktionen würden Sie sich wünschen?					
<div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>					
Die Plattform ermöglicht es mir, Medikationsinformationen mit einem angemessenen Zeitaufwand aufzufinden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Art, in der Dosisinformationen präsentiert werden, empfinde ich als klar und verständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Anwendung des Dosisrechners funktioniert einfach und zuverlässig.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Darstellung der zusätzlichen Arzneimittelinformationen (z.B. Nebenwirkungen, Präparate, Handelsnamen etc.) empfinde ich als übersichtlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich vertraue den auf der Website angegebenen Quellen für die Arzneimittelinformationen, insbesondere bei Angaben zur off-label Anwendung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft, bitte erläutern Sie dies kurz?					
<div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>					

- 1 -

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft eher nicht zu	Unentschieden	Trifft teilweise zu	Trifft voll und ganz zu
Ich glaube, dass die Online-Plattform das Potential hat, die Qualität der Medikationsverordnungen für Kinder und Jugendliche zu erhöhen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich glaube, dass solch eine Online-Plattform die Anzahl unerwünschter Arzneimittelereignisse reduzieren kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bin davon überzeugt, dass das Konzept eines webbasierten Arzneimittelinformationssystems auf hohe Akzeptanz unter Kinderärzten trifft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft, bitte erläutern Sie dies kurz?					
<div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>					
Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen zur Häufigkeit der Nutzung von PaedAMIS:	Seitener als 1 Mal pro Woche	1 Mal pro Woche	Mehrmals wöchentlich	1 Mal am Tag	Mehrmals täglich
Wie häufig haben Sie zu Beginn (in den ersten 4 Wochen, seit Sie die Zugangsberechtigung haben) in PaedAMIS nachgesehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie häufig haben Sie PaedAMIS anlässlich einer konkreten Verordnungssituation zu Rate gezogen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wie häufig haben Sie in den letzten 4 Wochen in PaedAMIS nachgesehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gemessen an 100 Verordnungen nach Nutzung von PaedAMIS: Wie häufig haben die Informationen in der Datenbank zu einer Veränderung Ihrer Medikamentenverordnung geführt?	<input type="text"/> %				
2. Bitte beantworten Sie die nachfolgenden Fragen und beurteilen Sie spezifische Aussagen zu den Qualitätszirkeln (PaedZirk).					
An wie vielen Qualitätszirkeln haben Sie teilgenommen?	<input type="text"/>				
Die Qualitätszirkel waren für meine Praxisarbeit relevant.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft: Welche Aspekte haben Ihrer Meinung nach gefehlt oder waren überflüssig? Was hätten Sie sich anders gewünscht?					
<div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>					
Durch die Qualitätszirkel hat sich meine Sicherheit beim Verordnen von Medikamenten verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte erläutern Sie dies kurz:					
<div style="border: 1px solid black; height: 40px;"></div>					

- 2 -

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft eher nicht zu	Unentschieden	Trifft teilweise zu	Trifft voll und ganz zu
Durch die Teilnahme an den Qualitätszirkeln tausche ich mich deutlich intensiver mit Kolleg*innen zum Thema UAE aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich würde die Qualitätszirkel nach Ende des Projekts weiter besuchen wollen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich bevorzuge folgende Fortbildungsform bei den Qualitätszirkeln:	<input type="checkbox"/>	Präsenzveranstaltung	<input type="checkbox"/>	Webinar	<input type="checkbox"/>
<b>3. Bitte beurteilen Sie im Folgenden spezifische Aussagen zu PaedReport.</b>					
	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft eher nicht zu	Unentschieden	Trifft teilweise zu	Trifft voll und ganz zu
Ich stimme zu, dass das Spontanmeldesystem (UAE-Meldungen) ein wichtiges Früherkennungssystem für eine bessere Arzneimittelsicherheit ist.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch KiDSafe haben sich die Strukturen und/oder Prozesse in der Praxis rund um die Meldung von UAE verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Bewusstsein für UAE hat sich nachhaltig verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft, bitte erläutern Sie kurz warum:	<input type="text"/>				
Ich denke, dass ich UAE nun sicherer erkennen kann.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich denke, dass ich UAE-Verdachtsfälle in Zukunft häufiger melden werde.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls dies nicht zutrifft, bitte erläutern Sie kurz warum:	<input type="text"/>				
Durch KiDSafe haben sich meine Aufklärungsgespräche mit Eltern und/oder Patienten zur Vermeidung von UAE (z.B. Infos über Dosierung, Zubereitung, Applikation und Nebenwirkungen) verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Aufklärungsgespräche mit Eltern und/oder Patienten nehmen nun mehr Zeit in Anspruch als vor meiner Projektteilnahme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte erläutern Sie kurz, ob Sie dies als positiv oder negativ empfinden.	<input type="text"/>				
Das aktuelle UAE-Meldevorgang (Meldebogen per Fax oder E-Mail) ist angemessen und einfach in der Praxis durchzuführen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls nicht, welchen Meldeweg bevorzugen Sie?	<input type="checkbox"/>	E-Mail	<input type="checkbox"/>	Telefon	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Post	<input type="checkbox"/>	Fax	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Sonstiges: _____			

	Trifft überhaupt nicht zu	Trifft eher nicht zu	Unentschieden	Trifft teilweise zu	Trifft voll und ganz zu
<b>4. Bitte beurteilen Sie folgende Aussagen zum gesamten Projekt:</b>					
Durch KiDSafe haben sich die Strukturen und/oder Prozesse in meiner Praxis rund um die Verordnung von Medikamenten verändert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mein Aufwand mich an der Evaluation zu beteiligen war angemessen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich würde die Teilnahme an einem Projekt wie KiDSafe anderen Praxisärzten uneingeschränkt weiterempfehlen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Durch KiDSafe erhoffe ich mir eine Änderung in der Rechtsicherheit für niedergelassene Ärzte, wenn es um Verordnungen und/oder off-label-Verschreibungen geht.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich finde wissenschaftliche Studien sollten im niedergelassenen Bereich (Arztpraxen) in Zukunft häufiger durchgeführt werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Falls nicht, erläutern Sie dies bitte kurz.	<input type="text"/>				
<b>Haben Sie zum Abschluss noch Kommentare, Wünsche oder Anregungen zum Projekt KiDSafe insgesamt oder zu den Modulen PaedAMIS, PaedZirk oder PaedReport?</b>					
<input type="text"/>					

Herzlichen Dank!  
Ihr Evaluationsteam Projekt KiDSafe

Universitätsmedizin Mainz (IMBE) • Obere Zahlbacher Straße 69, 55131 Mainz • Tel.: 06131 17-8347 • Fax: 06131 17-478413 • Email: evaluation-kidsafe@uni-mainz.de

KiDSafe - Verbesserung der Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit Arzneimitteln durch Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit

Universitätsklinikum  
Erlangen



UNIVERSITÄTSMEDIZIN  
Institut für Medizinische Biometrie,  
Epidemiologie und Informatik (IMEI)

Gezetzlicher  
Spendenkonto  
Das zugewiesene Projekt wird mit Mitteln des Erbes der  
Hilfsaktion "Kreuz für Deutschland" (Kreuz für Deutschland  
unter dem Föderationskennzeichen 0180014001) gefördert.

<b>A Einstieg</b>		
1.	Bitte erzählen Sie doch mal wie es zu der Entscheidung gekommen ist am KiDSafe-Projekt teilzunehmen.	
<b>B Thematisierung von Arzneimittelsicherheit</b>		
Wie Sie wissen, geht es in unserem Projekt um das Thema Arzneimittelsicherheit bei Kindern und Jugendlichen, v.a. im Hinblick auf Anwendungsgebiete, Dosierungen und Nebenwirkungen.		
2.	Welche Quellen haben Sie vor Beginn des Projekts für Recherchen und zum Nachschlagen genutzt?	
3.	In welcher Form hat sich daran im Verlauf des Projekts etwas geändert?	
<b>C PaedAMIS</b>		
Zum Projekt KiDSafe gehört auch die Datenbank PaedAMIS.		
4.	Welche Rolle spielt die Datenbank in Ihrer täglichen Arbeit?	
Nutzung	4.1 a	Bitte schildern Sie mir doch mal Ihre bisherigen Erfahrungen mit der Datenbank.
	4.1 b	Wie oft nutzen Sie die Datenbank denn?
	4.1 c	Wenn die Datenbank an Ihre Bedürfnisse angepasst werden könnte, was würden Sie sich wünschen?
Nutzung	4.2 a	Was hat Sie daran gehindert die Datenbank zu nutzen?
	4.2 b	Was müsste sich denn ändern, damit Sie die Datenbank nutzen?
<b>D PaedZirk</b>		
Im Rahmen des Projekts werden auch zertifizierte Fortbildungen zur Arzneimitteltherapiesicherheit angeboten.		
5.	Haben Sie an den Schulungen teilgenommen?	
JA Teilnahme	5.1 a	Wie haben Sie diese Schulungen erlebt?
	5.1 b	Und was hätten Sie sich anders gewünscht?
	5.1 c	Inwiefern findet in Ihrer Praxis ein Austausch über die Inhalte der Qualitätszirkel statt?
NEIN Teilnahme	5.2 a	Was hätte es Ihnen erleichtert an den Schulungen teilzunehmen?
	5.2 b	Inwieweit konnten Sie sich bisher über die Inhalte der Qualitätszirkel informieren?
<b>E PaedReport</b>		
Im Rahmen unseres Projekts interessiert uns auch die Meldung von unerwünschten Arzneimittelereignissen.		
6.	Wie ist die Meldung von unerwünschten Arzneimittelereignissen in Ihrer Praxis organisiert?	
Angenommen in Ihrer Praxis ist ein unerwünschtes Arzneimittelereignis aufgetreten.		
7.	In welcher Form tauschen Sie sich innerhalb Ihrer Praxis über unerwünschte Arzneimittelereignisse aus?	
8.	Inwiefern tauschen Sie sich mit (externen) Kollegen über unerwünschte Arzneimittelereignisse aus?	
Wenn Sie als Arzt einem Kind Medikamente verschreiben, sind Sie auf die Mitarbeit der Erziehungsberechtigten angewiesen.		
9.	Wie informieren Sie Erziehungsberechtigte bezüglich Medikamenteneinnahme oder hinsichtlich potentiellen Nebenwirkungen und deren Identifizierung?	
<b>F Intervention PaedPharm</b>		
Wir kommen nun zum letzten Abschnitt des Interviews. Nach den Fragen zu einzelnen Aspekten der Projekt geht es jetzt allgemein um Ihre persönliche Einschätzung des KiDSafe-Projekts.		
10.	Inwiefern hat sich durch Ihre Projektteilnahme etwas an Ihrer Sicherheit im Umgang mit Medikamenten geändert?	
11.	Und wie hat sich der Umgang mit unerwünschten Arzneimittelereignissen verändert?	
Wir haben ja jetzt über die einzelnen Bestandteile des Projekts KiDSafe gesprochen.		
12.	Gibt es noch etwas, was Sie ergänzen oder zum Projekt KiDSafe loswerden möchten?	




Anhang 6 – Überblick über die eingeschlossenen Studien



Tabelle 21 Überblick über die eingeschlossenen Studien (n=12)

Nr.	Autor und Jahr	Setting (Land)	Ziel der Studie	Studiendesign	Beschreibung der Studienpopulation (Berufsgruppe)	Art der Intervention	Nähere Beschreibung der Intervention
1	Biagi et al. 2013 [54]	Italien 	Es handelte sich um eine Fragebogenstudie, die darauf abzielte, das Wissen, die Einstellungen und das Verhalten von Allgemeinärzten in Bezug auf die Meldung von UAW zu ermitteln (Phase 1) und zu bewerten, ob ein monatlicher E-Mail-Newsletter zur Arzneimittelsicherheit die Rate und die Qualität der von diesen Ärzten eingereichten UAW-Meldungen beeinflussen könnte (Phase 2)	Nicht-randomisierte Experimentalstudie	Hausärzte aus 3 Regionen der Region Emilia-Romagna, Italien  (Ärztinnen und Ärzte)	Schulung / Training	Intervention (Phase 2): monatliche Versendung einer E-Mail an alle Studienteilnehmer, einschließlich eines kurzen Newsletters zur Arzneimittelsicherheit und eines Formulars zur Meldung von UAW
2	Cereza et al. 2010 [55]	Spanien 	Ziel war es, die Auswirkungen einer Maßnahme des Gesundheitsmanagements auf die Zahl und Merkmale der in einem Krankenhaus spontan gemeldeten UAW zu analysieren	Nicht-randomisierte Experimentalstudie	Krankenhausärzte in einem Tertiärkrankenhaus (Universitätsklinikum Vall d'Hebron) in Barcelona, Spanien  (Ärztinnen und Ärzte)	finanzielle Anreize & Schulung / Training	Eine mehrphasige Intervention auf der Grundlage von Vereinbarungen zwischen Krankenhausmanagement und dem ärztlichen Dienst, die wirtschaftliche Anreize umfasste (die je nach den erreichten Zielen variierten und etwa 5-7 % des Medizinergehalts betrug) sowie einer Fortbildung (ein erstes Treffen, gefolgt von halbjährlichen Fortbildungsveranstaltungen) und regelmäßiger Verteilung von Erinnerungskarten


Nr.	Autor und Jahr	Setting (Land)	Ziel der Studie	Studiendesign	Beschreibung der Studienpopulation (Berufsgruppe)	Art der Intervention	Nähere Beschreibung der Intervention
3	Gerritsen et al. 2011 [52]	Niederlande 	Vergleich der Wirksamkeit einer praxisbezogenen PV-Schulungsmethode mit einer traditionellen, vorlesungsbasierten PV-Schulungsmethode unter Allgemeinmediziner im letzten Jahr ihrer Ausbildung	Kohortenstudie	Ärzte, die im dritten (letzten) Jahr an einer berufsbegleitenden (verpflichtenden) Schulung teilnehmen  (Ärztinnen und Ärzte)	Schulung / Training	Praxisbezogenes Pharmakovigilanz-Training als Teil des berufsbegleitenden Unterrichts für angehende Allgemeinmediziner an der Erasmus MC, medizinischen Universität, Rotterdam
4	Gony et al. 2010 [56]	Frankreich 	Ziel dieser Pilotstudie war es, die Auswirkungen regelmäßiger Besuche eines klinischen Forschungsassistenten auf die Verbesserung der Meldung von UAW in öffentlichen Krankenhäusern zu bewerten	Nicht-randomisierte Experimentalstudie	Fachkräfte des Gesundheitswesens in 2 Verwaltungsgebieten in Frankreich (Haute Garonne und Gers), die in öffentlichen (nicht-universitären) Krankenhäusern arbeiten  (Sonstige: Angehörige der Gesundheitsberufe)	Beratung / Counseling	Regelmäßige Besuche (alle 1 bis 2 Monate nach vorheriger Ankündigung) und Unterstützung der HCPs bei der Meldung von UAW durch einen Forschungsassistenten



Nr.	Autor und Jahr	Setting (Land)	Ziel der Studie	Studiendesign	Beschreibung der Studienpopulation (Berufsgruppe)	Art der Intervention	Nähere Beschreibung der Intervention
5	Herdeiro et al. 2012 [48]	Portugal 	Evaluation der Ergebnisse von Workshops und Telefoninterviews, die darauf abzielen, die Quantität und Relevanz von UAW-Meldungen bei Ärzten zu verbessern	Cluster-randomisierte kontrollierte Studie	alle Ärzte des nationalen Gesundheitssystems in der nördlichen Region Portugals  (Ärztinnen und Ärzte)	Schulung / Training	Telefoninterview: 3-8-minütige Interviews und anschließende Zusendung von Begleitmaterial  Workshop: 1-stündige Präsentation über die Definition von Pharmakovigilanz, Auswirkungen auf die öffentliche Gesundheit, Diskussion eines klinischen Falls und Ausfüllen des entsprechenden UAW-Formulars; Ausgabe eines Ordners mit Hilfsmaterial
6	Humbert et al. 2018 [57]	Frankreich 	Bewertung der Nutzung einer vereinfachten UAW-Spontanmeldung durch Hausärzte in der Westnormandie	Nicht-randomisierte Experimentalstudie	Allgemeinmediziner in der Normandie-Occidentale (Calvados, Manche, Orne)  (Ärztinnen und Ärzte)	Änderungen im Meldesystem	Ein vereinfachtes Online-Meldeformular (Reduktion der notwendigen Angaben auf ein Minimum), das über die Webseite der regionalen PV-Behörde aufrufbar war
7	Johansson et al. 2011 [49]	Schweden 	Ziel dieser Studie war es, zu untersuchen, ob regelmäßig versendete Informationsschreiben über Nebenwirkungen die UAW-Melderate und die Qualität UAW-Meldungen beeinflussen	Cluster-randomisierte kontrollierte Studie	Ärzte und Krankenschwestern, die in Einrichtungen der primären Gesundheitsversorgung in der Region Västergötaland, Schweden arbeiten  (Ärztinnen und Ärzte)	Schulung / Training	Die Intervention bestand aus einem einseitigen Informationsschreiben über UAW, das jeweils im Januar, Mai und September 2008 verteilt wurde

Nr.	Autor und Jahr	Setting (Land)	Ziel der Studie	Studiendesign	Beschreibung der Studienpopulation (Berufsgruppe)	Art der Intervention	Nähere Beschreibung der Intervention
					/ Krankenschwestern und -pfleger)		
8	Karlsson et al. 2015 [53]	Schweden 	Ziel dieser Studie war es, den Stand der Meldung von UAW vor und nach der Umsetzung der gesetzlichen Änderungen zu beschreiben und die allgemeinen Merkmale der von den Krankenschwestern gemeldeten UAW zu ermitteln	Kohortenstudie	(Krankenschwestern und -pfleger)	Änderungen in den Gesetzen / politische Intervention	Nationale Gesetzesänderung: Im März 2007 wurden in Schweden Krankenschwestern und Krankenpfleger in den Pool der Melder von vermuteten UAW aufgenommen
9	Lopez-Gonzalez et al. 2015 [50]	Spanien 	Bewertung der Wirksamkeit (inkl. Dauer der Wirksamkeit) einer pädagogischen Maßnahme im Bereich der Pharmakovigilanz, die darauf abzielt, die Meldung von UAW zu verbessern	Cluster-randomisierte kontrollierte Studie	Ärzte im Nordwesten Spaniens  (Ärztinnen und Ärzte)	Schulung / Training	Die pädagogische Intervention bestand aus zwei sich ergänzenden Ansätzen - einem aktiven (Gruppensitzungen) und einem passiven (Lehrmaterial, Berichtsformular)
10	Picard et al. 2015 [58]	Frankreich 	Steigerung der Spontanmeldungen von UAW und Ermöglichung des Informationsaustauschs über die Sicherheit von Arzneimitteln zwischen dem regionalen Pharmakovigilanz-Zentrum und den Krankenhäusern im umliegenden Gebiet	Nicht-randomisierte Experimentalstudie	Öffentliche Krankenhäuser in der Region Rennes  (Ärztinnen und Ärzte)	Beratung / Counseling	Aufbau eines Pharmakovigilanz-Netzwerks, das aus 11 großen öffentlichen Krankenhäusern in Randlage und dem Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) in Rennes besteht. Das Netzwerk bestand aus - 11 Apotheker als Korrespondenten in 11 Krankenhäusern - 1 Apotheker, der dem Netzwerk im CRPV angehört


Nr.	Autor und Jahr	Setting (Land)	Ziel der Studie	Studiendesign	Beschreibung der Studienpopulation (Berufsgruppe)	Art der Intervention	Nähere Beschreibung der Intervention
							<ul style="list-style-type: none"> <li>- monatliche Videokonferenzen zwischen CRPV und den Mitgliedern des Netzwerks</li> <li>- vierteljährlicher Informationsbrief über Arzneimittel, der vom CRPV verfasst und von den lokalen Korrespondenten in ihren Einrichtungen verteilt wird</li> </ul>
11	Ribeiro-Vaz et al. 2011 [51]	Portugal 	Bewertung und Vergleich zweier Interventionen (Telefoninterviews oder Workshop) zur Verbesserung der Anzahl und Relevanz von Meldungen über UAW	Cluster-randomisierte kontrollierte Studie	<p>alle Offizin- und Krankenhausapotheker, die im Zuständigkeitsbereich des Regionalen Gesundheitsmanagements Nord (ARS-Norte) arbeiten</p> <p>(Apothekerinnen und Apotheker)</p>	Schulung / Training	<p>Workshop Intervention: einstündiges Seminar mit Einführung in Pharmakovigilanz, Anleitung zum Ausfüllen der UAW-Meldebögen, Diskussion eines praktischen Falls</p> <p>Telefoninterview: 4-12-minütiges Gespräch, anschließend Zusendung von Info- und Hilfsmaterialien</p>
12	Ribeiro-Vaz et al. 2012 [59]	Portugal 	Hauptziel dieser Studie war es, die Auswirkungen von Hyperlinks zu einem Online-Formular für die Meldung von UAW in den elektronischen Patientenakten der Krankenhäuser hinsichtlich der Zahl der UAW-Spontanmeldungen an das Northern Pharmacovigilance Centre zu bewerten	Sonstige: Ökologische Studie	<p>Fachkräfte im Gesundheitswesen, die in Krankenhäusern in Nordportugal arbeiten</p> <p>(Sonstige: Angehörige der Gesundheitsberufe)</p>	Änderungen im Meldesystem	Implementierung eines Hyperlinks zu einem Online-Formular für die Meldung von UAW (Teil der Website des Northern Pharmacovigilance Centre) in die elektronischen Patientenakten oder auf die Desktops der Krankenhauscomputer


Anhang 7 – Ländervergleich für Transferabilitätsbewertung



Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV-Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
<b>Deutschland</b> 	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  Paul Ehrlich Institut (PEI)	1978	zentral (aber mit zwei modus operandi)	n	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PV-System komplexer und zentralisiert organisiert</li> <li>• Es gibt zwei modus operandi: eins für die Verdachtsmeldung bei Medikamenten (BfArM) und ein anderes bei Impfstoffen (Gesundheitsamt/PEI)</li> <li>• BfArM und PEI unterstehen beide dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)</li> <li>• UAE-Meldung ist für Ärzte in §6 Ärztliche Berufsordnung festgeschrieben, sie melden i.d.R. an die AkdÄ</li> <li>• die Apothekerschaft ist ebenfalls durch ihre Berufsordnung zur Meldung verpflichtet, für die Apothekenleitung besteht zusätzlich eine Meldepflicht nach §21 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO), sie meldet i.d.R. an die AMK</li> <li>• die AkdÄ und die AMK sind zusätzlich für die Weiterleitung der Meldungen an das BfArM oder PEI zuständig. Ferner sind sie für die Dissemination von AMTS-relevanten Informationen an die Apotheker- und Ärzteschaft verantwortlich</li> <li>• AMK und AkdÄ haben keine gemeinsame Datenbank</li> </ul>	Ärztedichte (Stand 2015): 42/10.000 Einwohner Anzahl Apotheker (Stand 2021): 53.285 Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 65,73/100.000 Einwohner

Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV-Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
<b>Frankreich</b> 	Agence national de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)	1973	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PV-System setzt sich aus 31 regionalen PV-Zentren (Centre Réginaux CRPV) zusammen</li> <li>• Koordination erfolgt von ANSM</li> <li>• Die CRPV sind i.d.R. in pharmakologischen Departements von Universitätskliniken ansässig</li> <li>• Sie sind zuständig für die Sammlung und Evaluation der UAE-Meldungen, die aus der ihnen zugeordneten Region eingehen</li> <li>• Verordner und Apotheker sind gesetzlich verpflichtet UAEs zu melden</li> <li>• Weitere HCPs können ebenfalls melden, seit 2011 sind auch Patienten befugt UAEs zu melden</li> <li>• Seit 1984 gibt es eine gemeinsame Datenbank der CRPVs: die BNPV [13]</li> </ul>	<p>Ärztedichte (Stand 2016): 32/10.000 Einwohner</p> <p>Apothekendichte (Stand 2021): 32/100.000 Einwohner</p> <p>Anzahl Apotheker (Stand 2018): 69.145</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 103,25/100.000 Einwohner</p>
<b>Italien</b> 	Agenzia Italia del Farmaco (AIFA)	1980	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zunächst oblag die Meldung noch den pharmazeutischen Herstellern. Ärzte wurden erst 1984 in die Meldung eingeschlossen. Die von den Ärzten ausgefüllten Meldebogen, wurden dann durch den Handelsvertreter des PU an die Behörde übermittelt</li> <li>• Erst seit 1997 wurde in Italien das nationale PV-System von heute etabliert</li> <li>• Das PV-System beruht auf lokalen Aktivitäten, die auf nationaler Ebene von der AIFA unter der Aufsicht des Gesundheitsministeriums koordiniert werden</li> <li>• Ärzte sind verpflichtet UAE zu melden</li> </ul>	<p>Ärztedichte (Stand 2016): 40/10.000 Einwohner</p> <p>Apothekendichte (Stand 2021): 33/100.000 Einwohner</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 71.953</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 119,08/100.000 Einwohner</p>

Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV- Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seit 2003 ist die aktuelle Version des Meldebogens in Kraft</li> <li>• Mit dem Gesetzesdekret Nr. 219 vom 24/04/2006 - Art. 129-134 haben die Regionen damit begonnen, im Rahmen ihrer Zuständigkeiten für die Verbreitung von Informationen an das Gesundheitspersonal und die Schulung der Akteure im Bereich der Pharmakovigilanz zu sorgen. Die Regionen können für ihre Aktivitäten auf spezielle Pharmakovigilanz-Zentren zurückgreifen.</li> <li>• Seit 2006 müssen Einrichtungen des Gesundheitswesens einen qualifizierten Pharmakovigilanz-Verantwortlichen (QPPV) für die Verwaltung von UAW-Meldungen benennen</li> <li>• Seit 2012 (Direktive 2012/26/EU) erfolgte die Begriffserweiterung für meldewürdige Vorkommnisse, um Medikationsfehler, Überdosierungen, off-label-Use, etc</li> <li>• Die AIFA ist für die gesamte Kampagne zur Verbesserung der Pharmakovigilanz-Kenntnisse und zur Erhöhung der Zahl der Meldungen von unerwünschten Nebenwirkungen auf das von der WHO festgelegte Goldstandard-Niveau verantwortlich</li> </ul>	




Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV-Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
 <b>Niederlande</b>	College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBGMEB) Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd (Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport)	1963	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Meldungen gehen im Nertherlands Pharmacovigilance Centre Lareb (NPCL) ein (ein Unternehmen, das von Ärzten und Apothekern gegründet wurde. Alle bedeutenden medizinischen und pharmazeutischen Gesellschaften sowie Patientenorganisationen sind im Verwaltungsrat vertreten)</li> <li>• Besonderheit in Holland: die Spontanmeldungen werden nicht von einer staatlichen Organisation, sondern von einem unabhängigen Zentrum erfasst</li> <li>• Die holländische Regierung ist für die Aufsichtsführung und Koordination verantwortlich. Sie stellt auch die finanziellen Mittel zur Verfügung.</li> <li>• Lareb ist landesweit in 5 regionale Kreise aufgeteilt. Die Lareb-Zentrale ist in Hertogenbosch und fungiert als regionale Zweigstelle. Vier weitere Niederlassungen sind in Lehrkrankenhäusern angesiedelt.</li> <li>• Für den Melder gibt es eine ausführliche Rückmeldung, auch die Rückkopplung des Ergebnisses der Meldung (positive Rückkopplung).</li> <li>• HCPs und Patienten (seit 2003) können melden</li> <li>• Das Melden von schwerwiegenden oder bisher unbekanntem UAs ist verpflichtend für HCPs</li> </ul>	<p>Ärztendichte (Stand 2015): 35/10.000 Einwohner</p> <p>Apothekendichte (Stand 2021): 11/100.000 Einwohner</p> <p>Anzahl Apotheker (Stand 2018): 3.619</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 21/100.000 Einwohner</p>

Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV-Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
					<ul style="list-style-type: none"> <li>Das NPCL ist ebenfalls für die Schulung von angehenden Hausärzten zuständig. Es werden 2x pro Jahr Schulungen angeboten.</li> </ul>	
<b>Portugal</b> 	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (Infarmed)	1992	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>Das PV-System wurde zunächst zentral aufgebaut, später erfolgte dann aber doch eine geografische Dezentralisierung. Dies stellte Vorteile in Bezug auf die Nähe des Systems zu den HCPs dar unter Einbeziehung der Universitäten</li> <li>Es gibt vier regionale PV-Einheiten (des Nordens, des Südens, der Azoren (stillgelegt) und der Zentralregion), die das gesamte portugiesische Festland abdecken. Dabei handelt es sich teils um etablierte wissenschaftliche Zentren, die auch pharmakoepidemiologische Studien durchführen</li> <li>Zu den weiteren Aufgaben gehören die Erfassung, Evaluation von UAWs, sowie die stetige Schulung und Aufklärung über das System unter den HCPs</li> <li>Seit 2012 dürfen auch Patienten UAWs melden [13]</li> </ul>	Ärztedichte (Stand 2014): 44/10.000 Einwohner Apothekendichte (Stand 2021): 28/100.000 Einwohner Anzahl Apotheker (Stand 2018): 9.353 Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 90,95/100.000 Einwohner




Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV-Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
<b>Schweden</b> 	Läkemedelsverket, Swedish Medical Products Agency	1965	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>Seit 1975 sind auch Verschreiber, sowie Krankenschwestern (seit 2007), gesetzlich verpflichtet schwerwiegende, bisher in der Fachinfo unerwähnte und UAEs die bei neu eingeführten Medikamenten (<math>\leq 2</math> Jahre) auftreten zu melden. Und UAEs, die gehäuft vorkommen</li> <li>Seit 2012 gibt es 6 regionale Zentren, die die UAE Meldungen verwalten</li> <li>Alle Meldungen finden Einzug in die Schwedische Arzneimitteldatenbank (SWEDIS).</li> </ul>	<p>Ärztedichte (Stand 2014): 42/10.000 Einwohner</p> <p>Apothekendichte (Stand 2021): 14/100.000 Einwohner</p> <p>Anzahl Apotheker (Stand 2017): 7.689</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2017): 76,45/100.000 Einwohner</p>
<b>Spanien</b> 	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS)	1983	regional	j	<ul style="list-style-type: none"> <li>seit 1995 nehmen HCPS (verpflichtend), PUs und Patienten am Reportingsystem teil</li> <li>das spanische PV-System (Servicio Español de Farmacovigilancia en humanos, SEFV-H) ist ein dezentralisiertes System, das vom AEMPS koordiniert wird.</li> <li>Es gibt regionale PV-Zentren in den 17 autonomen Regionen, die für die Sammlung und Evaluation der Spontanmeldungen zuständig sind</li> <li>Meldungen kommen von HCPs und Patienten</li> <li>Die regionalen PV-Zentren sind heterogen verteilt, je nach Region. Es gibt sie in Krankenhäusern, Universitäten oder regionalen Gesundheitszentren. In einem Zentrum arbeiten zwischen 1 bis 4 Ärzte/Apotheker</li> </ul>	<p>Ärztedichte (Stand 2015): 39/10.000 Einwohner</p> <p>Apothekendichte (Stand 2021): 47/100.000 Einwohner</p> <p>Anzahl Apotheker (Stand 2018): 55.633</p> <p>Anzahl praktizierender Apotheker (Stand 2018): 118,88/100.000 Einwohner</p>

Land	national zuständige Behörde	Jahr der Einrichtung eines PV- Systems	zentrale oder regionale Strukturen	nationale Datenbank j/n	Beschreibung/Geschichte PV-System	Arzt- und Apothekerdichten
					<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zu den weiteren Aufgaben gehören Aufklärungsarbeit bezüglich des Spontanmeldesystems und Signaldetektion.</li> <li>• Die Fälle werden in einer Datenbank (FEDRA) gesammelt, die vom AEMPS betrieben wird</li> <li>• Seit November 2017 gehen alle ICSRs auch an die EudraVigilance Datenbank.</li> </ul>	




Anhang 8 – Ergebnisübersicht Transferabilitätsbeurteilung

Studie		Biagi et al. 2013 [54]	Cereza et al. 2010 [55]	Gerritsen et al. 2011 [52]	
<b>Intervention</b>	Art der Intervention	Schulung / Training	finanzielle Anreize Schulung / Training	Schulung / Training	
<b>Kontext</b>	Land	Italien 	Spanien 	Niederlande 	
	Ist das PV-System zentral oder regional organisiert?	regional	regional	regional	
	Sind die rechtlichen Rahmenbedingungen mit Deutschland vergleichbar?	ja	ja	ja	
<b>Implementation</b>	Gibt es eine Implementierungstheorie?	k.A.	k.A.	k.A.	
	Wie hoch ist der Aufwand des Implementierungsprozesses?	⊕	⊕⊕	⊕⊕	
	Ist die Durchführungsstrategie übertragbar auf die...	...Apothekerschaft?	ja	ja	ja
		...Ärzterschaft?	ja	ja	bedingt
		...sonstigen Angehörige der Gesundheitsberufe?	ja	ja	ja
	Gibt es vergleichbare I-Akteure in Deutschland?	ja	ja	ja	
	Ergebnisse der Implementierung Wie ist/sind die...	...Adhärenz?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Compliance?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Akzeptanz?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Kosten der Durchführung?	gering	(sehr) hoch	moderat
		...Nachhaltigkeit?	gering	k.A.	gut
	Gibt es einen positiven Interventionseffekt?	ja	ja	ja	
<b>Setting</b>	ambulanter oder stationärer Sektor?	ambulanter Sektor	stationärer Sektor	beide	




PV-System = Pharmakovigilanz-System / k.A. = keine Angabe / -- = nicht bewertbar / ⊕ = geringer bis normaler Implementierungsprozess / ⊕⊕ = moderater bis größerer Implementierungsprozess (z.B. vorangegangene Koordination mehrere Stake-Holder oder Multiplikatoren) / ⊕⊕⊕ = hoher Implementierungsprozess (z.B. mit vorangegangener Pilotierung)

Studie		Gony et al. 2010 [56]	Herdeiro et al. 2012 [48]	Humbert et al. 2018 [57]	
<b>Intervention</b>	Art der Intervention	Beratung / Counseling	Schulung / Training	Änderung im Meldesystem	
<b>Kontext</b>	Land	Frankreich 	Portugal 	Frankreich 	
	Ist das PV-System zentral oder dezentral (regional) organisiert?	regional	regional	regional	
	Sind die rechtlichen Rahmenbedingungen mit Deutschland vergleichbar?	ja	ja	ja	
<b>Implementation</b>	Gibt es eine Implementierungstheorie?	k.A.	k.A.	k.A.	
	Wie hoch ist der Aufwand des Implementierungsprozesses?	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	⊕	
	Ist die Durchführungsstrategie übertragbar auf die...	...Apothekerschaft?	ja	bedingt	ja
		...Ärzterschaft?	ja	ja	ja
		...sonstigen Angehörige der Gesundheitsberufe?	ja	ja	--
	Gibt es vergleichbare I-Akteure in Deutschland?	ja	ja	ja	
	Ergebnisse der Implementierung Wie ist/sind die...	...Adhärenz?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Compliance?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Akzeptanz?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Kosten der Durchführung?	moderat	hoch	gering
		...Nachhaltigkeit?	neutral	moderat	k.A.
Gibt es einen positiven Interventionseffekt?	ja	ja	ja		
<b>Setting</b>	ambulanter oder stationärer Sektor?	stationärer Sektor	stationärer Sektor	ambulanter Sektor	

PV-System = Pharmakovigilanz-System / k.A. = keine Angabe / -- = nicht bewertbar / ⊕ = geringer bis normaler Implementierungsprozess / ⊕⊕ = moderater bis größerer Implementierungsprozess (z.B. vorangegangene Koordination mehrerer Stake-Holder oder Multiplikatoren) / ⊕⊕⊕ = hoher Implementierungsprozess (z.B. mit vorangegangener Pilotierung)

Studie		Johansson et al. 2011 [49]	Karlsson et al. 2015 [53]	Lopez-Gonzalez et al. 2015 [50]	
<b>Intervention</b>	Art der Intervention	Schulung / Training	Änderungen in den Gesetzen / politische Intervention	Schulung / Training	
<b>Kontext</b>	Land	Schweden 	Schweden 	Spanien 	
	Ist das PV-System zentral oder dezentral (regional) organisiert?	regional	regional	regional	
	Sind die rechtlichen Rahmenbedingungen mit Deutschland vergleichbar?	ja	ja	ja	
<b>Implementation</b>	Gibt es eine Implementierungstheorie?	k.A.	k.A.	k.A.	
	Wie hoch ist der Aufwand des Implementierungsprozesses?	⊕⊕	k.A.	⊕⊕	
	Ist die Durchführungsstrategie übertragbar auf die...	...Apothekerschaft?	ja	ja	ja
		...Ärzterschaft?	ja	ja	ja
		...sonstigen Angehörige der Gesundheitsberufe?	ja	ja	--
	Gibt es vergleichbare I-Akteure in Deutschland?	bedingt	ja	ja	
	Ergebnisse der Implementierung Wie ist/sind die...	...Adhärenz?	mäßig	k.A.	k.A.
		...Compliance?	gut	k.A.	k.A.
		...Akzeptanz?	k.A.	k.A.	k.A.
		...Kosten der Durchführung?	gering	k.A.	moderat
		...Nachhaltigkeit?	k.A.	k.A.	gering
Gibt es einen positiven Interventionseffekt?	gering	gering	ja		
<b>Setting</b>	ambulanter oder stationärer Sektor?	ambulanter Sektor	beide	beide	

PV-System = Pharmakovigilanz-System / k.A. = keine Angabe / -- = nicht bewertbar / ⊕ = geringer bis normaler Implementierungsprozess / ⊕⊕ = moderater bis größerer Implementierungsprozess (z.B. vorangegangene Koordination mehrerer Stake-Holder oder Multiplikatoren) / ⊕⊕⊕ = hoher Implementierungsprozess (z.B. mit vorangegangener Pilotierung)

Studie		Picard et al. 2015 [58]	Ribeiro-Vaz et al. 2011 [51]	Ribeiro-Vaz et al. 2012 [59]	
<b>Intervention</b>	Art der Intervention	Beratung / Counseling	Schulung / Training	Änderungen im Meldesystem	
<b>Kontext</b>	Land	Frankreich 	Portugal 	Portugal 	
	Ist das PV-System zentral oder dezentral (regional) organisiert?	regional	regional	regional	
	Sind die rechtlichen Rahmenbedingungen mit Deutschland vergleichbar?	ja	ja	ja	
<b>Implementation</b>	Gibt es eine Implementierungstheorie?	k.A.	k.A.	k.A.	
	Wie hoch ist der Aufwand des Implementierungsprozesses?	⊕⊕⊕	⊕⊕⊕	k.A.	
	Ist die Durchführungsstrategie übertragbar auf die...	...Apothekerschaft?	ja	ja	ja
		...Ärzterschaft?	ja	ja	ja
		...sonstigen Angehörige der Gesundheitsberufe?	ja	--	ja
	Gibt es vergleichbare I-Akteure in Deutschland?	ja	ja	bedingt	
	Ergebnisse der Implementierung Wie ist/sind die...	...Adhärenz?	gut	k.A.	k.A.
		...Compliance?	gut	k.A.	k.A.
		...Akzeptanz?	gut	k.A.	k.A.
		...Kosten der Durchführung?	moderat	hoch	gering
		...Nachhaltigkeit?	gut	mäßig	mäßig
	Gibt es einen positiven Interventionseffekt?	ja	ja	ja	
<b>Setting</b>	ambulanter oder stationärer Sektor?	beide	beide	stationärer Sektor	

PV-System = Pharmakovigilanz-System / k.A. = keine Angabe / -- = nicht bewertbar / ⊕ = geringer bis normaler Implementierungsprozess / ⊕⊕ = moderater bis größerer Implementierungsprozess (z.B. vorangegangene Koordination mehrerer Stake-Holder oder Multiplikatoren) / ⊕⊕⊕ = hoher Implementierungsprozess (z.B. mit vorangegangener Pilotierung)

Anhang 9 – Ergebnisse Online-Umfrage (Grafiken und Tabellen)

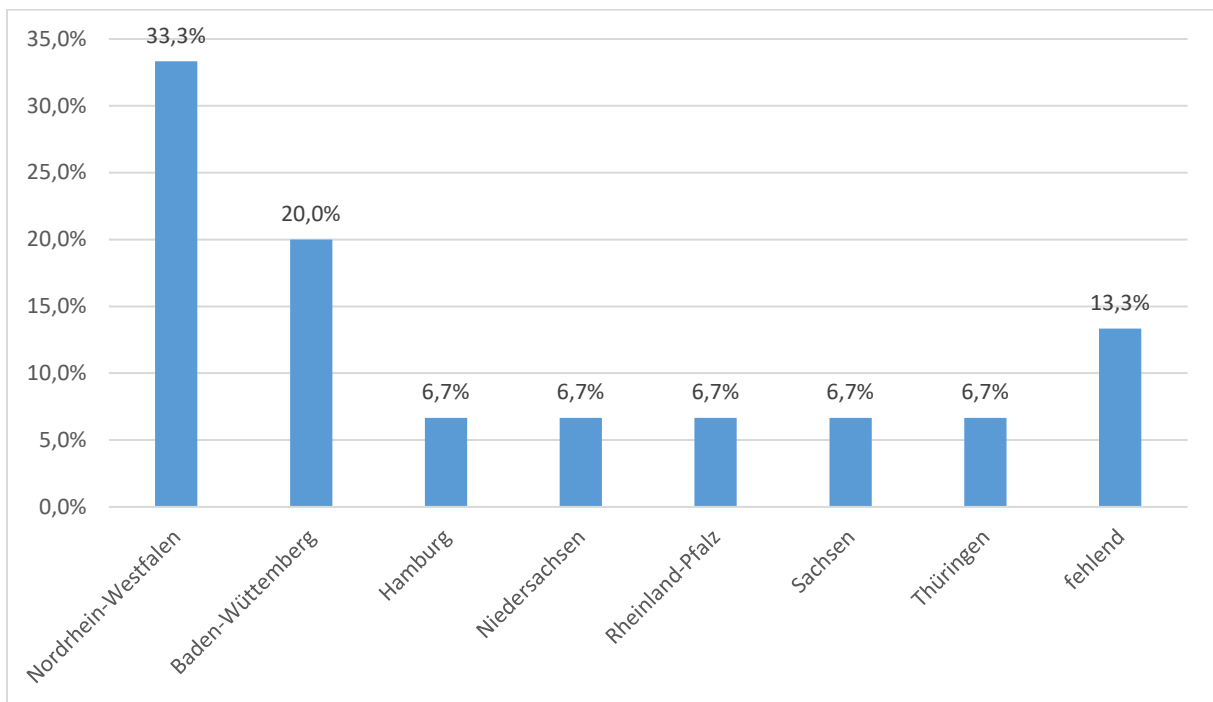


Abbildung 16 Verteilung auf die Bundesländer in denen die Apotheker tätig sind (n=114)

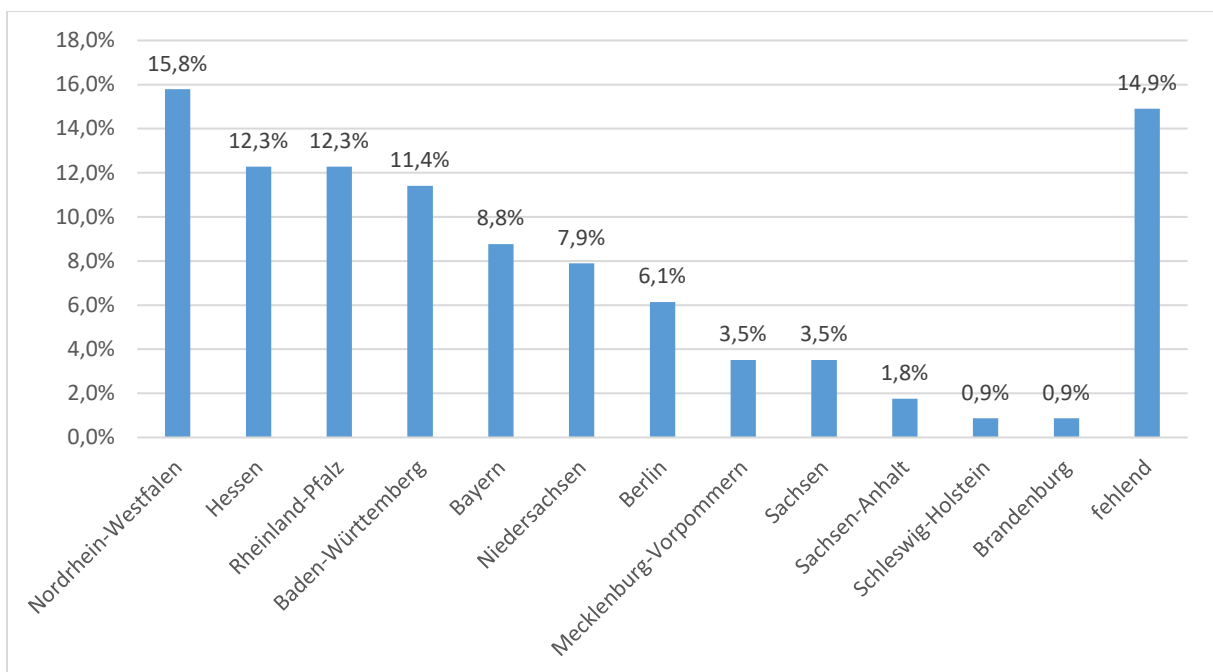


Abbildung 17 Verteilung auf die Bundesländer in denen die Ärzte tätig sind (n=14)

Tabelle 22 Rubrik Knowledge – Antworten auf Frage 7

**Frage 7: Welche der folgenden Quellen nutzen Sie für Ihre Informationen?**

	Häufigkeit
Newsletter des Pharmazeutischen Herstellers	23 (31%)
Rote-Hand-Brief	69 (92%)
BfArM Bulletin zur AMTS	44 (59%)
AMK-Meldungen in der DAZ / PZ	67 (89%)
Seminare / Schulungen / FoBi der Berufskammer	38 (51%)
Sonstiges:	7 (9%)
• AkdÄ-Drug-Safety-Mail	
• Fachzeitschriften	
• Firmenintern	
• Informationen der Einkaufsgemeinschaft	
• Meldungen der dt. Ärztekammer	
• Meldungen der EMA etc.	
• Onlineinfos Apotheke abholen, etc.	
	<i>*Mehrfachnennung möglich</i>

Tabelle 23 Rubrik Attitude - Antworten auf Frage 10a

**Frage 10a: Falls Sie denken, dass UAWs nicht ausreichend gemeldet werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?**

	Anzahl Codings
Zeitmangel	31
mangelndes Wissen (Meldepflicht / Meldewürdigkeit / Patienten)	30
zu viel Aufwand (allgemein, bürokratisch, zeitlich, zu kompliziert)	28
mangelndes Verständnis/Bewusstsein über Bedeutsamkeit	21
UAWs werden nicht erkannt (Zusammenhang unklar)	15
Sonstiges	11
Bequemlichkeit / Trägheit	7
Kommunikationsfähigkeit Kinder	7
Unsicherheit bzgl. Unterscheidung UAW vs. Symptom	6
keine Meldung bekannter UAWs	4
Probleme Kommunikation (Patient/Eltern / Arzt)	4
besondere Komplexität bei Kindern/Polypharmazie/Multimorbidität	3
Personalmangel	3
zu hohe Arbeitsbelastung	3
Desinteresse	2
nicht genug Info für Meldung	2
Angst vor rechtlichen Konsequenzen	1
<b>Summe</b>	<b>178</b>

Tabelle 24 Rubrik Attitude - Antworten auf Frage 10b

**Frage 10b: Falls Sie denken, dass UAWs nicht erkannt werden, woran könnte dies Ihrer Meinung nach liegen?**

	<b>Anzahl Codings</b>
mangelnde Kommunikation (erschwerte Kommunikation / Elternseitig / Patientenseitig)	26
mangelndes Wissen (Meldetool)	25
UAWs zu unspezifisch bei Kindern	15
Kausalität fragwürdig	12
Zeitmangel	12
kein aktives Nachfragen	8
Abgrenzung UAW bei Polymedikation	5
keine ausreichende Awareness (elternseitig)	5
Fehlerhafte Einschätzung von außen	4
Bagatellisierung	3
zu hohe Arbeitsbelastung	3
Besondere Komplexität bei Kindern	2
Desinteresse / Ignoranz	2
Unsicherheit (patientenseitig)	2
zu wenig Erfahrung	2
interdisziplinäre Zusammenarbeit	1
kein aktives Melden	1
Patient bemerkt UAW nicht als solches	1
UAWs werden nicht bemerkt	1
zu wenig Softwareunterstützung	1
<b>Summe</b>	<b>131</b>

Tabelle 25 Rubrik Attitude – codierte Antworten auf Frage 11a (n=15)

**Frage 11a: Falls der Ihrer Meinung nach treffendste Grund für die Wichtigkeit von Pharmakovigilanz in der Pädiatrie hier nicht genannt wurde, was wäre dieser?**

	<b>Anzahl Codings</b>
Stoffwechselbesonderheiten bei Kindern	5
Kinder haben ein erhöhtes Schutzbedürfnis	3
Emotionale Aspekte	1
Kinder haben keine Lobby	1
Mangelnde Ausdrucksfähigkeit der Kinder	1
Meldebogen nicht auf Kinder zugeschnitten	1
Pharmakovigilanz grundsätzlich wichtig	1
UAWs nicht im Fokus bei der Behandlung	1
Wenig Zulassungsstudien, deshalb wenig dokumentierte UAWs	1
<b>Summe</b>	<b>15</b>

Tabelle 26 Rubrik Practice – Antworten auf Frage 18 (n=25)

**Frage 18: Wieso haben Sie bisher noch keine UAW gemeldet. Bitte nennen Sie uns Ihre Gründe. (Mehrfachnennungen sind möglich)**

	Anzahl	%
Ich habe bisher noch kein UAW beobachtet.	10	40%
Ich hatte zu wenig Informationen über den Patienten für eine Meldung.	9	36%
Ich war mir nicht sicher, ob die UAW überhaupt meldewürdig ist.	6	24%
Der bürokratische Aufwand ist mir einfach zu groß.	3	12%
Sonstiges: <i>(freies Textfeld)</i>	4	16%
<ul style="list-style-type: none"> <li>- es handelte sich um eine bereits bekannte UAW</li> <li>- Patient kam mit MF in die Klinik, MF wurde von Arzt und Apotheker behoben [Anmerkung: MF=Medikationsfehler]</li> <li>- Unbedachtheit: Scheuen des Aufwands, ohne zu wissen, wie groß er ist.</li> <li>- Die UAW waren als solche bereits bekannt und harmlos</li> </ul>		
Das übernimmt bei uns jemand anderes.	2	8%
Ich weiß nicht wie das geht.	1	4%
Ich bin nicht befugt zu melden.	-	-
Ich habe keine Zeit für Rückfragen der Meldebehörde.	-	-
Ich sehe darin keinen Nutzen.	-	-
Ich Sorge mich um rechtliche Konsequenzen, wenn eine UAW durch eine meiner Verordnungen / Empfehlungen auftritt.	-	-
Ich habe keine Zeit, die Meldeformulare auszufüllen.	-	-

Tabelle 27 Rubrik Practice - Antworten auf Frage 20

**Frage 20: Falls Sie mit dem UAE-Meldeformular nicht zufrieden sind, beschreiben Sie uns bitte kurz, was Sie an dem Formular stört.**

	Anzahl Codings
Nicht Nutzerfreundlich (Formular unübersichtlich / nicht Adressatengerecht / zu wenig Platz für Eintragungen)	9
Zu viele Informationen erforderlich, die nicht zur Verfügung stehen	4
Mangelnder Digitalisierungsgrad (Papier gebunden/keine Schnittstelle zu anderer Software)	3
zu viele Rückfragen durch die Meldestelle	3
zu viel Aufwand das Formular auszufüllen	2
Formular unübersichtlich	1
kein persönlicher Ansprechpartner	1
<b>Summe</b>	<b>23</b>

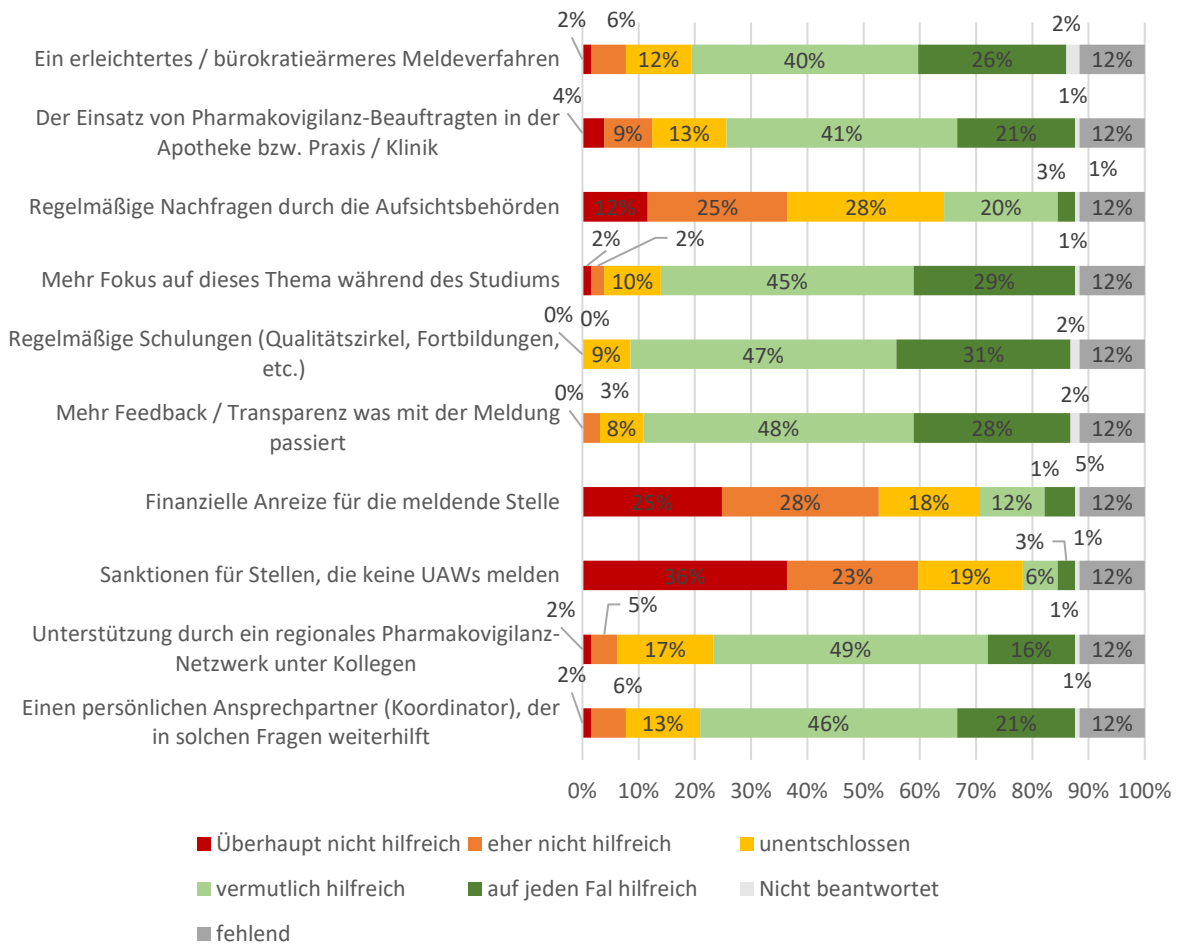


Abbildung 18 Rubrik Zukunft – Antworten auf Frage 22 (n=114)

## Anhang 10 – Codebaum Interviews KiDSafe

Liste der Codes		
Codesystem		725
1. Teilnahmegrund		0
1.1. Kritik an bisher genutzten Quellen / Systemen		3
1.2. Erwartungen an das Projekt		13
1.3. Unsicherheit		0
1.3.1. ...bzgl. Verschreibungsfähigkeit von Medikamenten		8
1.3.2. ...bzgl. Umgang mit bzw. Infos über Nebenwirkungen		1
1.4. Projekt/-inhalte als interessant / sinnvoll angesehen		17
2. Bisher genutzte Quellen / Systeme		0
2.1. Aufbereitete Infos (in Praxissoftware, Internet, Buch...)		25
2.2. Persönlicher Kontakt		4
2.3. Eigene Nachschlagewerke erstellt		4
2.4. Keine Änderungen im Nachschlageverhalten		12
3. (Keine) Persönliche(n) Änderungen		0
3.1. Nutzung der Datenbank PaedAMIS zum Nachschlagen		16
3.2. Kritischeres Hinterfragen der bisherigen Quellen / Systeme		3
3.3. Sonstige Änderungen (Meldeverhalten, Sicherheit, Aufklärung)		34
3.4. Keine Änderungen		14
4. Die Datenbank PaedAMIS		0
4.1. Stellenwert / Relevanz der Datenbank		39
4.2. Erfahrungen mit der Datenbank		0
4.2.1. Positive Aspekte		21
4.2.2. Negative / Kritische Aspekte		40
4.3. Nutzungsintensität (Frequenz) von PaedAMIS		24
4.4. Nutzungsgrund von PaedAMIS		26
4.5. Wünsche und Verbesserungsvorschläge bzgl. der Datenbank		40
4.6. Keine Änderungswünsche hinsichtlich PaedAMIS		5
5. Die Qualitätszirkel PaedZirk		0
5.1. Stellenwert / Relevanz der Qualitätszirkel		46
5.2. Wünsche und Verbesserungsvorschläge bzgl. der QZ		11
5.3. Erfahrungen mit den Qualitätszirkeln		0
5.3.1. Positive Aspekte		33
5.3.2. Negative / Kritische Aspekte		17
5.4. Austausch mit anderen über die Inhalte der Qualitätszirkel		24
5.5. Keine Änderungswünsche hinsichtlich PaedZirk		12
6. Das Meldesystem PaedReport		0
6.1. Meldungsintensität von UAE		19
6.2. Wahrnehmung von UAE		25
6.3. Unsicherheit		0
6.3.1. ...bzgl. Adressat der Meldung von UAE		2
6.3.2. ...bzgl. Meldewürdigkeit von UAE		11
6.4. Austausch über UAE		38
6.5. Aufklärung der (Patienten und) Erziehungsberechtigten		32
6.6. Ablauf der Meldung eines UAE		26
6.7. Positive Aspekte von PaedReport		2
7. Ausblick / Wünsche		24
8. Gesamtbewertung des Projekts		16
9. Sonstiges		38
Sets		0
Paraphrasierte Segmente		79

## Danksagung

An erster Stelle gilt großer Dank meiner Doktormutter. Ohne ihr Vertrauen in mein Vorhaben, ihre fachliche und persönliche Unterstützung, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ich danke Prof. Dr. M. S. Urschitz für seine wertvolle fachliche Unterstützung und das bereichernde Miteinander in dieser prägenden Zeit.

Mein Dank geht auch an meine Freundinnen und Freunde, sowie meine Kolleginnen und Kollegen für ihren persönlichen und fachlichen Rat in jeder Lebenslage, ihre Zuversicht und jahrelange Freundschaft. Ein großer Dank geht an ■■■■■, die sich mit mir stundenlang auf die unterhaltsamste Art und Weise durch zahlreiche Studien gekämpft hat.

Ich bedanke mich bei meinem Bruder für seine tatkräftige Unterstützung. Meinen Eltern gebührt der größte Dank. Ihr unermüdliches Bestreben die Dinge verbessern zu wollen ist für mich das beste und prägendste Vorbild.

Zum Schluss danke ich meiner kleinen Familie, die während dieser Zeit entstand. Ihr seid mein Motor, mein Rückhalt und meine Zuversicht.



---

### Beruflicher Werdegang

02/2019 bis heute	<b>Wissenschaftliche Mitarbeiterin</b> Pädiatrische Epidemiologie Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
06/2022 bis 08/2023	<b>Vollzeit Elternschaft</b>
07/2019 bis 06/2022	<b>Freie Autorin</b> Deutsche Apotheker Zeitung, Stuttgart
09/2017 bis 03/2019	<b>Krankenhausapothekerin</b> Krankenhausapotheke Abteilung: Sterile Herstellung Katholisches Klinikum, Mainz
06/2014 bis 01/2017	<b>Stellv. Abteilungsleitung</b> Schwerpunkt Neurologie und Seltene Erkrankungen BerlinApotheke an der Charité (heute: Medios Apotheke e.K.), Berlin
11/2011 bis 10/2012	<b>Stellv. Leitung der Qualitätskontrolle</b> Archea Pharma GmbH, Zwingenberg
04/2010 bis 10/2010	<b>Pharmazeutin im Praktikum</b> BerlinApotheke Friedrichshain (heute: BezirksApotheke Friedrichshain), Berlin
10/2009 bis 03/2010	<b>Pharmazeutin im Praktikum</b> Qualitätskontrolle Merck KgA, Darmstadt

---

### Akademischer Werdegang

10/2012 bis 03/2014	<b>Masterstudium Public Health</b> Abschluss: MPH Berlin School of Public Health, Charité Universitätsmedizin, Berlin
10/2006 bis 11/2011	<b>Studium der Pharmazie</b> Abschluss: Staatsexamen, Approbation Goethe-Universität, Frankfurt am Main
Zusatzqualifikationen	Palliativpharmazie (SAPV) Kompetente Betreuung von Tumorpatienten Katastrophenpharmazie

---

### Mitgliedschaften

Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPHG e.V.)  
Deutsches Netzwerk Versorgungsforschung (DNVF e.V.)  
Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und  
Arzneimittlepidemiologie (GAA e.V.)

---

### Ehrenamtliches Engagement

03/2018 bis heute	Apotheker ohne Grenzen e.V.
03/2021 bis heute	Pharmacists for Future